

	Inventaris Wob-verzoek W16-12S								
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2015358								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x			x	
3	Niet-technische samenvatting	x		x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x			x	
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2 oud				x			x	
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3 oud				x			x	
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4				x			x	
8	Bijlage beschrijving dierproeven 5 oud				x			x	
9	Bijlage beschrijving dierproeven 6				x			x	
10	Bijlage beschrijving dierproeven 7				x			x	
11	Bijlage beschrijving dierproeven 8				x			x	
12	Bijlage beschrijving dierproeven 9				x			x	
13	DEC-advies				x		x	x	
14	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
15	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
16	Begeleidend schrijven reactie				x		x	x	
17	Reactie verzoek aanvulling 1				x		x	x	
18	Reactie verzoek aanvulling 2				x		x	x	
19	Bijlage beschrijving dierproeven 2 herzien				x			x	
20	Bijlage beschrijving dierproeven 3 herzien				x			x	
21	Bijlage beschrijving dierproeven 5 herzien				x			x	
22	Aanvullende reactie DEC				x		x	x	
23	Advies CCD		x						x
24	Beschikking en vergunning				x		x	x	
25	Mail herziening beschikking 2-3-2016				x		x	x	
26	Herziene beschikking				x		x	x	



01 DEC 2015

ARD 32600 2015 176

Aanvraag**Projectvergunning Dierproeven***Administratieve gegevens*

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 32600 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>PD ALT / Intravacc</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td></td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	PD ALT / Intravacc	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer										
Naam instelling of organisatie	PD ALT / Intravacc																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																
KvK-nummer																	
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Antonie van Leeuwenhoeklaan</td><td>9</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>450</td><td></td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>3720AL</td><td>Bilthoven</td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL69RBOS0569999014</td><td></td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Ministerie van VWS</td><td></td></tr></table>	Straat en huisnummer	Antonie van Leeuwenhoeklaan	9	Postbus	450		Postcode en plaats	3720AL	Bilthoven	IBAN	NL69RBOS0569999014		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Ministerie van VWS	
Straat en huisnummer	Antonie van Leeuwenhoeklaan	9															
Postbus	450																
Postcode en plaats	3720AL	Bilthoven															
IBAN	NL69RBOS0569999014																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Ministerie van VWS																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td>☐ Dhr. ☒ Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.															
Functie	[Redacted]																
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td>☐ Dhr. ☒ Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.															
Functie	[Redacted]																
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																

- 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 0 1 _ 0 1 _ 2 0 1 6

Einddatum 0 1 _ 0 1 _ 2 0 2 1

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct.

- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Bepalen veiligheid van grondstoffen voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct.

- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?

Naam DEC DEC ALT

Postadres Postbus 450, 3720 MA Bilthoven

E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,00 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
- ☒ 9 x bijlage "beschrijving dierproeven"

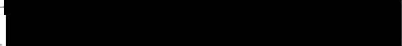
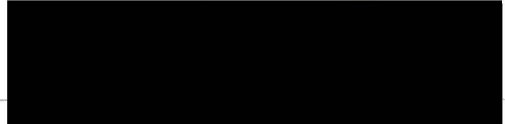
6 Ondertekening

- 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 1.6). 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 Bilthoven
 Datum - -
 Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

en andere farmaceutische partijen produceren vaccins voor toepassing in o.a. het Rijksvaccinatie programma (RVP), voor de World Health Organisation (WHO), het Expanded Programme on Immunization (EPI) van UNICEF en andere markten. Vaccins dragen bij aan het voorkomen van infectieziekten en voorkomen ook de verspreiding van deze infectieziekten. De vaccins die produceert en/of vrijgeeft, worden gemaakt van geïnactiveerd virus, en/of levende (verzwakte) bacteriën (vaccin). Het vaccin wordt niet door zelf geproduceerd. Deze vaccins zijn bedoeld om mensen (baby's, jongeren en ouderen) te beschermen tegen de betreffende infectieziekten en in geval van tegen (onderstaand wordt dit nader toegelicht).

Voor de productie van vaccin wordt gebruikt gemaakt van -cellen. Deze -cellen zijn afkomstig van zogeheten Master Cell Banks (MCB) en Working Cell Banks (WCB). De MCB is de oorsprong van de cellen t.b.v. de vaccinproductie. De MCB wordt na opkweken uitgevuld in ampullen en uitvoerig getest. Vervolgens wordt de MCB gebruikt om een nieuwe WCB te produceren. Deze WCB wordt vervolgens ook uitgevuld in ampullen. Vanuit deze WCB wordt de kweek van cellen ingezet ten behoeve van de productie van het Wet- en regelgeving schrijven voor dat de cellen die gebruikt worden voor de productie van biologische producten uitgebreid getest dienen te worden volgens diverse veiligheidsonderzoeken. Ook dienen de cellen goedgekeurd en geregistreerd te zijn bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Alleen wanneer een WCB is vrijgegeven mag er vaccin mee worden geproduceerd. Vanwege de grote vraag naar gaat de komende jaren de De huidige voorraad WCB zal niet toereikend zijn, om die reden zal er meer WCB gemaakt moet worden. Daarom zijn in dit projectvoorstel veiligheidsonderzoeken opgenomen die dienen om de WCB vrij te geven.

Het -vaccin bestaat uit een bacteriestam Het produceren van een vaccin begint met een verzwakte niet-virulente vorm van deze bacteriestam, De niet-virulente vorm wordt verkregen door de virulente stam vele malen over te enten. Deze bacteriestam kan onderverdeeld worden in een zogenaamde Master Seedlot en een Working Seedlot. Vanuit 1 ampul van de Master Seedlot wordt een Working Seedlot geproduceerd. Wanneer de Working Seedlot van is vrijgegeven, mag vanuit deze Seedlot de productie van het BCG vaccin gestart worden. Vanuit de Working Seedlot kunnen vaccin gemaakt worden. Hoewel dit -vaccin van oudsher een vaccin is, wordt het BCG-vaccin dat bij wordt geproduceerd niet meer als zodanig toegepast. Sinds eind jaren '90 vindt toepassing van dit vaccin plaats bij de behandeling van Door het toepassen van deze wordt er een zeer sterke lokale immuunrespons opgewekt welke abnormale cellen vernietigt en zo het risico op een recidief verlaagd.

Voor alle vaccins geldt dat ze moeten voldoen aan alle gestelde wettelijke eisen en zijn vrijgegeven door de autoriteiten, voordat ze gebruikt mogen worden in het RVP, EPI of andere markten. Een van de gestelde eisen is dat zowel de bulkproducten voor deze vaccins als het uiteindelijke eindproduct veilig moeten

zijn.

Aangezien de producten die onder dit project vallen gemaakt zijn van (niet)virulente bacteriën, geïnactiveerde virussen, geïnactiveerde toxines of geproduceerd zijn op Vero-cellen, dienen deze grondstoffen van vaccins, de halffabricaten van deze vaccins en de uiteindelijke vaccins d.m.v. een veiligheidsonderzoek in dieren getest te worden. Deze veiligheidsonderzoeken worden voorgeschreven door de Europese Farmacopee (Ph. Eur).

is tevens verplicht om een stabiliteitsprogramma te hanteren. Dit is een programma waarbij gedurende de houdbaarheidsperiode van de vaccins (zo'n 2 à 3 jaar), deze vaccins periodiek gecontroleerd worden op hun veiligheid. Wet- en regelgeving schrijven voor dat de veiligheid van het vaccin tijdens en aan het einde van de houdbaarheidsperiode gecontroleerd moet worden. Dit zijn de zogenaamde stabiliteitsstudies. Dit zijn testen gericht op de bepaling van toxische effecten die specifiek zijn voor het vaccin.

Als laatste kan het soms noodzakelijk zijn om additionele veiligheidstesten uit te voeren. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer een fabrikant een geheel nieuw vaccin produceert, waarbij naast de reguliere veiligheidstesten aanvullende veiligheidstesten wettelijk worden voorgeschreven. Ook in het geval van een geconstateerde afwijking (bijv. foutief glaswerk of één vial met een partikel), waarbij additionele informatie betreffende de veiligheid van een product is gewenst, kunnen er aanvullende veiligheidstesten worden ingezet, zoals in dit project beschreven abnormale toxiciteitstest. Deze abnormale toxiciteitstest richt zich op de bepaling van algemene negatieve bijwerkingen die niet specifiek zijn voor het vaccin.

Voor de WCB van -cellen, de Working Seedlot, vaccin halffabricaten en , moet er voldaan worden aan de volgende eisen:

- Aan het einde van de dierproef zijn de dieren zwaarder of gelijk aan hun startgewicht (geen gewichtsverlies).
- Gedurende de dierproef vertonen de dieren geen ziekteverschijnselen die gerelateerd zijn aan het te onderzoeken materiaal.
- Gedurende de dierproef mogen er niet meer dieren sterven dan voor het betreffende onderzoek in de EP genoemd (zie betreffende bijlage).

Daarnaast geldt voor de vrijgifte van Seedlot en dat de dieren aan het einde van de dierproef worden aangeboden voor pathologisch onderzoek. Uit dit onderzoek moet blijken dat de dieren vrij zijn van . Deze testen staan omschreven in de aangegeven monografieën van de Ph. Eur. 8.0 zoals hieronder weergegeven. Een gedetailleerde toelichting van deze dierproeven vindt men in de bijbehorende bijlage.

Voor houdende vaccins geldt dat deze vrijgegeven worden wanneer er voldaan wordt aan de volgende eisen:

- Na 3 dagen mag het totale gewicht van de testgroep muizen niet lager zijn dan voor inspuiting.
- Na 7 dagen dient de gemiddelde gewichtstoename van de testgroep muizen minstens 60% van de gewichtstoename van de controle dieren te zijn, die op overeenkomstige wijze zijn ingespoten met een fysiologische zoutoplossing.
- Er mogen geen dieren sterven gedurende de gehele dierproef.

De eisen die gesteld worden aan een valide abnormale toxiciteitstest zijn niet toe te schrijven aan een specifiek vaccin. De eisen voor het vrijgeven van een vaccin op abnormale toxiciteit zijn als volgt:

- Aan het einde van de dierproef (test duurt 1 week) zijn de dieren zwaarder of gelijk aan hun startgewicht (geen gewichtsverlies).
- Gedurende de dierproef tonen de dieren geen ziekteverschijnselen.
- Gedurende de dierproef mogen er geen dieren sterven.

Deze testen plus bijbehorende eisen waaraan de vaccins moeten voldoen zijn te vinden in de Ph. Eur. in de volgende monografieën:

vaccine 07/2

- BCG for immunotherapy: 01/2005:1929
- Paragraaf 2.6.9. Abnormal Toxicity 01/2008:20609
- Paragraaf 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccins for human use (Working Cell Bank)

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?

Het uiteindelijke doel van het project is het bepalen van de veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct conform wet- en regelgeving. De onderzoeksdoelen die onder dit project vallen zijn:

1. Aantonen van de veiligheid van Working Cell Banks van [REDACTED] voor de productie van vaccins voor humaan gebruik.
2. Aantonen van de veiligheid van Working Seedlot [REDACTED] voor de productie van [REDACTED] vaccins.
3. Aantonen van de veiligheid van vaccins voor humaan gebruik.
4. Onderzoek naar de stabiliteit van vaccins ten behoeve van de veiligheid.
5. Aantonen van de veiligheid van vaccins na afwijking in productieproces met minimale impact op het product.

3.3 Belang

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

█ produceert vaccins voor het nationale RVP en omvangrijke internationale immunisatieprogramma's (o.a. EPI). Deze vaccins beschermen baby's, jongeren en ouderen tegen infectieziekten zoals █. Daarnaast produceert █ het █ vaccin, voor de toepassing van █ bij █. De vraag naar dit █ product is de laatste decennia substantieel toegenomen vanwege de toename van █ (sinds 1990 in Nederland een verdubbeling van het aantal geconstateerde █ gevallen). Hiervan zijn er ongeveer 4000 mensen per jaar, welke de zogenaamde █ van █ hebben, en gebaat zijn bij een █ met █. Bij mannen staan tumoren in de blaas op de vijfde plaats van meest voorkomende tumoren (Cijfers: zie Integraal Kankercentrum Nederland, 2014).

Voor alle vaccins geldt dat ze moeten voldoen aan alle gestelde wettelijke eisen ten aanzien van veiligheid en werkzaamheid en zijn vrijgegeven door de autoriteiten, voordat ze gebruikt mogen worden voor bovenstaande doeleinden. D.m.v. dit projectvoorstel kunnen de door [REDACTED] geproduceerde vaccins of vaccins van derden getest worden op het gebied van veiligheid. Hiermee garandeert [REDACTED] dat mensen met een veilig vaccin geïmmuniseerd worden.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Van elk geproduceerde Working Cell Bank, Working Seedlot, vaccin halffabricaat of vaccin moet de veiligheid conform wet- en regelgeving bepaald worden.

Hierbij wordt er per veiligheidsonderzoek een groep proefdieren geïnjecteerd met één te testen vaccinconcentratie/hoeveelheid. Deze dieren worden dagelijks geobserveerd op ziekteverschijnselen en wekelijks gewogen (gewicht van proefdieren is een objectieve en meetbare parameter van de algehele gezondheid van proefdieren).

Na 1 tot 6 weken (afhankelijk van het te testen vaccin) worden de dieren geëuthanaseerd en indien nodig aangeboden voor pathologisch onderzoek. Voor een [REDACTED] veiligheidstest (zowel de Working Seedlot als het vaccin als final lot) worden altijd alle dieren aan het einde van de dierproef aangeboden voor pathologisch onderzoek. Voor de andere type vaccins [REDACTED] en de Working Cell Banks van de [REDACTED]-cellen is dit niet nodig, tenzij er iets mis is met deze vaccins waardoor dieren ziek worden of sterven. In overleg worden de dieren wel of niet aangeboden voor pathologisch onderzoek. Op deze manier kan de oorzaak van eventuele ziekte of sterfte worden vastgesteld, en kan worden uitgesloten dat dit te wijten is aan oorzaken gerelateerd aan de grondstoffen of het vaccin zelf. De verkregen data (observatie van algehele gezondheid + weeglijsten) worden beoordeeld conform wet- en regelgeving. Als de algehele gezondheid en de gewichten van de dieren voldoen aan alle kwaliteits- en validiteitscriteria, dan wordt het geteste vaccin vrijgegeven en dus veilig verklaard.

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

Dit projectvoorstel heeft één hoofdlijn:

- 1) Het testen van grondstoffen van vaccins, halffabricaten en/of het uiteindelijke vaccin conform wet- en regelgeving betreffende de veiligheid.

Gebruikte type dierproeven zijn:

- Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED]-cellen
- Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot van [REDACTED] en het [REDACTED]
- Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
- Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
- Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
- Veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)

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.

[REDACTED] is een vaccin fabrikant die de markt wil bedienen met veilige en werkzame vaccins. Tevens bedient [REDACTED] externe klanten om hun geproduceerde vaccins vrij te geven, zodat ook zij met deze vaccins de markt op kunnen. Om deze vaccins vrij te geven op veiligheid conform wet- en regelgeving voert [REDACTED] routinematige veiligheidsonderzoeken o.a. door testen uit te voeren met gestandaardiseerde diertesten die beschreven zijn in de Ph. Eur. Wanneer de geteste producten voldoen aan de gestelde eisen, wordt het vaccin vrijgegeven voor humaan gebruik. Bij het niet voldoen aan de veiligheidseisen mag in sommige gevallen de dierproef eenmalig worden herhaald. Wanneer er nogmaals niet aan de eisen wordt voldaan, zal het vaccin worden afgekeurd.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED]-cellen [REDACTED]

2	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks [REDACTED]
3	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks [REDACTED]
4	Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot [REDACTED]
5	Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
6	Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
7	Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
8	Veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit; muizen experiment (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)
9	Veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit; cavia experiment (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>1</td><td>Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED]</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED]
Volgnummer	Type dierproef					
1	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED]					

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek onderzoek op vreemde agentia, conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) voor de [REDACTED] Working Cell Bank (WCB) t.b.v. de productie van [REDACTED]. Zie Ph.Eur. paragraaf 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccins for human use (Working Cell Bank). Voor elk nieuw geproduceerde WCB dient dit onderzoek uitgevoerd te worden. Het veiligheidsonderzoek zoals beschreven in de Ph. Eur. bestaat uit 3 aparte *in vivo* testen, namelijk een veiligheidstest in volwassen muizen, een veiligheidstest in muizenpups en een onderzoek op aanwezigheid van LCM in volwassen muizen . Deze *in vivo* testen worden in 3 aparte bijlages toegelicht.

In deze bijlage wordt de eerste test beschreven waarbij 10 volwassen muizen worden geïnjecteerd met één vaste concentratie [REDACTED]-cellen afkomstig van de

WCB. Gedurende dit experiment, welke 4 weken duurt, worden de dieren op welzijn geobserveerd en in totaal 4 keer gewogen. Als het welzijn van de dieren niet aangetast wordt (de dieren vertonen geen algehele malaise, immobiliteit of gewichtsverlies) dan wordt de WCB veilig bevonden (vrij van vreemde agentia) en kan deze worden vrijgegeven.

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.

Test nr. 1: Veiligheidsonderzoek op de █████ Working Cell Bank in volwassen muizen.

De proef wordt uitgevoerd met in totaal 10 volwassen muizen (9-12 weken). Voordat de test start dienen de dieren individueel gewogen en gemerkt te worden. Op dag 0 worden de dieren intramusculair geïnjecteerd met 10^7 levensvatbare █████-cellen (WCB) in een volume van 0.1 ml. Dit volume kan verdeeld worden over 2 poten. Vervolgens worden de muizen 28 dagen geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Gedurende het onderzoek worden de dieren wekelijks gewogen. Muizen die ziekteverschijnselen vertonen, afnemen in gewicht of zijn doodgegaan, worden pathologisch onderzocht. De dierproef is valide wanneer minimaal 80% van de dieren de test overleefd. De dierproef wordt invalide verklaard wanneer meer dan 20% van de dieren sterven tijdens de proef, mits deze dieren niet ten gevolge van vreemde agentia zijn gestorven. De batch wordt vrij bevonden van vreemde agentia als er geen bewijs is van de aanwezigheid van vreemde agentia (d.w.z. wanneer de dieren gedurende de dierproef (28 dagen) geen ongeriefsverschijnselen vertonen en vanuit pathologisch onderzoek geen bewijs is voor de aanwezigheid van vreemde agentia). De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB.

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

Per test worden 10 muizen gebruikt, (wettelijk voorgeschreven volgens EP). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen gebruikt afkomstig van binnenlands/buitenlands geregistreerde fok. Het betreft muizen met een leeftijdsrange van 9-12 weken bij aanvang van de test. Er is geen voorkeur voor het geslacht van de dieren, zolang de dieren maar van 1 geslacht zijn bij het starten van de test. Voor het testen van één WCB middels deze test zijn 10 volwassen muizen nodig. Voor de komende █████ zijn er █████ WCB producties gepland en komt het totale gebruik op █████ proefdieren voor deze veiligheidstest.

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.

Veiligheidsonderzoek voor WCB middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Europese Farmacopee §5.2.3 en is opgenomen in het registratiedossier. Voor de test beschreven in deze bijlage is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Dieren die duidelijke verschijnselen vertonen van ongerief, dienen voortijdig te worden geëuthanaseerd om onnodig lijden te voorkomen. Vervolgens zullen deze dieren pathologisch worden onderzocht op afwijkingen, zodat de oorzaak achterhaald kan worden. Als het te testen WCB de oorzaak is, zal de WCB niet worden vrijgegeven voor vaccinproductie. Daarnaast zal het veiligheidsonderzoek van de WCB deels sequentieel ingezet worden, waarbij de meest kwetsbare groep, de test met de muizenpups (test nr. 2, zie hiervoor betreffende bijlage) als eerste wordt gestart voor het testen van de WCB. Wanneer deze muizenpups na 1 week nog in leven zijn, zullen de overige onderdelen van het veiligheidsonderzoek (test nr. 1 & 3) gestart worden.

Het intramusculair injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die mogelijk fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Uit historische data blijkt dat vreemde agentia niet voorkomen in de door [REDACTED]. De kans dat de dieren ongerief zullen ondervinden als gevolg van vreemde agentia is hierdoor minimaal. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef.

Deze test wordt regulier uitgevoerd om de veiligheid te bepalen van de WCB die gebruikt wordt voor de productie van vaccins. Een vermindering van het aantal dieren per te testen WCB is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor, dat voor dit onderdeel (test nr. 1) er minimaal 10 dieren gebruikt worden om te bepalen of de WCB vrij is van vreemde agentia.

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.

Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elke nieuw geproduceerde WCB de veiligheid te bepalen middels een dierproef. De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB. In principe worden er geen herhalingen uitgevoerd.

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 > Anesthesie en analgesie worden niet toegepast bij een intramusculaire injectie, het ongerief is voor deze handeling is laag.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Indien er vreemde agentia in het vaccin aanwezig zijn kunnen de dieren als gevolg hiervan ziek worden (en dus ongerief ondervinden). Dit is echter niet waarschijnlijk op basis van historische data.

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

N.v.t.

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.

Voor test nr. 1 (test in volwassen muizen) is er sprake van licht ongerief.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met de WCB [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden, aangezien de muizen geïnjecteerd zijn met biologische agentia. Dit kan invloed hebben op de resultaten wanneer deze dieren voor een andere dierproef gebruikt worden. Aan het einde van de dierproef worden om deze reden alle dieren geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>2</td><td>Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van █████-cellen (zuigeling muizen)</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	2	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van █████-cellen (zuigeling muizen)
Volgnummer	Type dierproef					
2	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van █████-cellen (zuigeling muizen)					

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek op vreemde agentia, conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) voor de █████ Working Cell Bank (WCB) t.b.v. de productie van █████. Zie Ph.Eur. paragraaf 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccins for human use (Working Cell Bank). Voor elk nieuw geproduceerde WCB dient dit onderzoek uitgevoerd te worden. Het veiligheidsonderzoek zoals beschreven in de Ph. Eur. bestaat uit 3 aparte *in vivo* testen, namelijk een veiligheidstest in volwassen muizen, een veiligheidstest in muizenpups en een onderzoek op aanwezigheid van LCM in volwassen muizen. Deze *in vivo* testen worden in 3 aparte bijlages toegelicht. In deze bijlage wordt de tweede test beschreven waarbij 10 muizenpups worden geïnjecteerd met één vaste concentratie █████-cellen afkomstig van de WCB.

Gedurende dit experiment, welke 4 weken duurt, worden de dieren op welzijn geobserveerd en in totaal 4 keer gewogen. Als het welzijn van de dieren niet aangetast wordt (de dieren vertonen geen algehele malaise, immobiliteit of gewichtsverlies) dan wordt de WCB veilig bevonden (vrij van vreemde agentia) en kan deze worden vrijgegeven.

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.

Test nr. 2: Veiligheidsonderzoek op de █████ Working Cell Bank in muizenpups.

De proef wordt uitgevoerd met 2 nesten muizenpups, deze muizenpups moeten jonger dan 24 uur zijn. In totaal zijn er 10 muizenpups nodig. Voor het verkrijgen van deze 2 nesten pups worden 2 drachtige moeders gebruikt. De moederdieren maken geen deel uit van de proef en ondergaan geen biotechnische handelingen. De moederdieren zijn nog steeds "proefdieren", maar ze worden niet meegerekend in de "dierproef". De muizenpups worden op dag 0 subcutaan ingespoten met 10^7 levensvatbare █████ cellen (WCB) in een volume van 0,1 ml. Vervolgens worden de dieren 28 dagen geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Gedurende het onderzoek worden de gehele nesten wekelijks gewogen. Muizen die ziekteverschijnselen vertonen, afnemen in gewicht of zijn doodgegaan, worden pathologisch onderzocht. De dierproef is valide wanneer minimaal 80% van de dieren de test overleefd. De dierproef wordt invalide verklaard wanneer meer dan 20% van de dieren sterven tijdens de proef, mits deze dieren niet ten gevolge van vreemde agentia zijn gestorven. De WCB wordt vrij bevonden van vreemde agentia als er geen bewijs is van de aanwezigheid van vreemde agentia (d.w.z. wanneer de dieren gedurende de dierproef (28 dagen) geen ongeriefsverschijnselen vertonen en vanuit pathologisch onderzoek geen bewijs is voor de aanwezigheid van vreemde agentia). De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB.

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

Per test worden 10 muizenpups gebruikt (wettelijk voorgeschreven volgens EP). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Voor dit veiligheidsonderzoek in muizenpups zijn 2 drachtige moeders nodig voor het verkrijgen van 10 muizenpups (2 nesten). Er is geen voorkeur voor het geslacht. Voor het testen van één WCB zijn 10 muizenpups nodig. Voor de komende █████ zijn er █████ WCB producties gepland en komt het totale gebruik op █████ proefdieren voor deze veiligheidstest. De moederdieren worden niet mee genomen in deze berekening. Deze dieren maken geen deel uit van het experiment, aangezien er geen handelingen op deze moederdieren worden uitgevoerd. Wel zijn zij een essentieel voor deze dierproef. Zij verzorgen de pups gedurende de vier weken dat dit experiment duurt. Zonder de moederdieren zullen de pups vroegtijdig sterven.

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.

Veiligheidsonderzoek voor WCB middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Europese Farmacopee §5.2.3 en is opgenomen in het registratiedossier. Voor test nr. 2 (muizenpups) is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Dieren die duidelijke verschijnselen vertonen van ongerief, dienen voortijdig te worden geëuthanaseerd om onnodig lijden te voorkomen. Vervolgens zullen deze dieren pathologisch worden onderzocht op afwijkingen, zodat de oorzaak achterhaald kan worden. Als het te testen WCB de oorzaak is dan zal de WCB niet worden vrijgegeven voor vaccin productie.

Als verfijning voor het ongerief van de moederdieren worden alleen de pups weggehaald die worden ingespoten met de [REDACTED]-cellen. De overige pups blijven bij de moeder tot de ingespoten pups zijn teruggeplaatst. Bij een groepsgrootte van 5 dieren of minder, blijft er minimaal 1 pup bij de moeder liggen. Deze wordt ingespoten nadat de reeds ingespoten pups bij de moeder zijn terug geplaatst. Dit minimaliseert het ongerief dat het moederdier ondervindt. De eventueel overtollige pups zullen daarna geen deel meer uitmaken van het experiment en geëuthanaseerd worden. Daarnaast zal het veiligheidsonderzoek van de WCB deels sequentieel ingezet worden, waarbij de meest kwetsbare groep, de test met de muizenpups (deze bijlage), als eerste wordt gestart voor het testen van de WCB. Wanneer deze muizenpups na 1 week nog in leven zijn, zullen de overige onderdelen van het veiligheidsonderzoek (test nr. 1 & 3, zie hiervoor betreffende bijlage) gestart worden.

Het subcutaan injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die mogelijk fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Uit historische data blijkt dat vreemde agentia niet voorkomen in de door [REDACTED] geproduceerde WCB's. De kans dat de dieren ongerief zullen ondervinden als gevolg van vreemde agentia is hierdoor minimaal. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef.

Deze test wordt regulier uitgevoerd om de veiligheid te bepalen van WCB die gebruikt worden voor de productie van vaccins. Een vermindering van het aantal dieren per te testen WCB is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor, dat voor dit onderdeel (test nr. 2) er minimaal 10 dieren gebruikt worden om te bepalen of de WCB vrij is van vreemde agentia..

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.

Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef. Tevens wordt narcose toegepast bij i.c. injectie om het ongerief te verlagen.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elke nieuw geproduceerde WCB de veiligheid te bepalen middels een dierproef. De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB. In principe worden er geen herhalingen uitgevoerd.

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 > Anesthesie en analgesie worden niet toegepast bij een subcutane injectie, het ongerief is voor deze handeling is laag.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Indien er vreemde agentia in het vaccin aanwezig zijn kunnen de dieren als gevolg hiervan ziek worden (en dus ongerief ondervinden). Dit is echter niet waarschijnlijk op basis van historische data.

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

Nvt

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.

Voor test nr. 2 (test in muizenpups) is er sprake van licht ongerief.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met de WCB [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden, aangezien de muizen geïnjecteerd zijn met biologische agentia. Dit kan invloed hebben op de resultaten wanneer deze dieren voor een andere dierproef gebruikt worden. Aan het einde van de dierproef worden alle dieren om deze reden geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		3	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van █████-cellen (Onderzoek naar LCM)

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek onderzoek op vreemde agentia, conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) voor de █████ Working Cell Bank (WCB) t.b.v. de productie van █████ vaccins. Zie Ph.Eur. paragraaf 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccins for human use (Working Cell Bank). Voor elk nieuw geproduceerde WCB dient dit onderzoek uitgevoerd te worden. Het veiligheidsonderzoek zoals beschreven in de Ph. Eur. bestaat uit 3 aparte *in vivo* testen; namelijk een veiligheidstest in volwassen muizen, een veiligheidstest in muizenpups en een onderzoek op aanwezigheid van LCM in volwassen muizen. Deze *in vivo* testen worden in 3 aparte bijlages toegelicht.

In deze bijlage wordt test nr. 3 beschreven waarbij 10 volwassen muizen worden geïnjecteerd met één vaste concentratie █████-cellen afkomstig van de WCB.

In deze test wordt specifiek getest op de aanwezigheid van lymfocytische choriomeningitis (LCM)veroorzakende virussen. Gedurende dit experiment, welke 4 weken duurt, worden de dieren op welzijn geobserveerd en in totaal 4 keer gewogen. Als het welzijn van de dieren niet aangetast wordt (de dieren vertonen geen algehele malaise, immobiliteit of gewichtsverlies) dan wordt de WCB veilig bevonden (vrij van LCM veroorzakende virussen) en kan deze worden vrijgegeven.

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.

Test nr. 3: Veiligheidsonderzoek voor de Working Cell Bank op afwezigheid LCM in volwassen muizen.
De proef wordt uitgevoerd met in totaal 10 volwassen muizen (9-12 weken). Voordat de test start dienen de dieren individueel gewogen en gemerkt te worden. Op dag 0 worden de dieren intracerebraal ingespoten worden met [REDACTED] (WCB) in een volume van 10 µl, waarna ze 28 dagen lang geobserveerd worden op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Gedurende het onderzoek worden de dieren wekelijks gewogen. Wanneer de dieren na 28 dagen geen ongeriefsverschijnselen vertonen kan worden aangenomen dat de geteste WCB vrij is van LCM. Muizen die ziekteverschijnselen vertonen, afnemen in gewicht of zijn doodgegaan, worden pathologisch onderzocht. De dierproef wordt valide verklaard wanneer meer dan 80% van de dieren de proef overleefd. De dierproef wordt invalide verklaard wanneer meer dan 20% van de dieren sterven tijdens de proef, mits deze dieren niet ten gevolge van LCM zijn gestorven. De WCB wordt vrij bevonden van LCM als er geen bewijs is van de aanwezigheid van LCM (d.w.z. wanneer de dieren in de 28 dagen geen ongeriefsverschijnselen vertonen en vanuit pathologisch onderzoek geen bewijs is LCM). De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er LCM aanwezig is WCB.

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

Per test worden 10 dieren gebruikt, (wettelijk voorgeschreven volgens EP). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft voor deze test muizen met een leeftijdsrange van 9-12 weken bij aanvang van de test. Er is voor deze test geen voorkeur voor het geslacht van de dieren zolang de dieren maar van 1 geslacht zijn bij het starten van de test. Voor het testen van één WCB zijn 10 dieren nodig. Voor de komende [REDACTED] [REDACTED] zijn er [REDACTED] WCB producties gepland en komt het totale gebruik op [REDACTED] proefdieren voor deze veiligheidstest. De moederdieren worden niet mee genomen in deze berekening. Deze dieren maken geen deel uit van het experiment, aangezien er geen handelingen met deze moederdieren worden uitgevoerd. Wel zijn zij onderdeel van deze dierproef.

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.

Veiligheidsonderzoek voor WCB middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Europese Farmacopee §5.2.3 en is opgenomen in het registratiedossier.

Voor test nr. 3 (onderzoek op LCM) is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Daar waar het gaat om het testen op specifieke virussen is het overstappen naar *in vitro* testen (bijv. PCR) een mogelijkheid, mits er een gevalideerde methode voorhanden is met geschikte gevoeligheid en gegarandeerde specificiteit, welke erkend wordt door registratieautoriteiten. Echter omdat een LCM test m.b.v. PCR afwijkt van de Ph.Eur zal validatieonderzoek nodig zijn. ■■■ voert deze test sporadisch uit, maximaal ■■ maal per ■■■. Het opzetten van een gedegen validatieonderzoek voor het ontwikkelen van een *in vitro* alternatief, zoals bovengenoemde PCR, zonder dat hiermee extra dierproeven nodig zijn is onmogelijk. Wel zal ■■■ in gesprek blijven met overige betrokken onderzoeksinstanties en het EDQM om op de hoogte te blijven omtrent de ontwikkelingen van alternatieven voor het aantonen van vreemde virussen in cell banks. Daarnaast is gewenst dat een dergelijk alternatief gevalideerd wordt op Europees niveau. ■■■ zal zich hiervoor wel open stellen en deelnemen aan bijvoorbeeld de hiervoor benodigde ringstudies. Op het gebied van verfijning worden de volgende maatregelen toegepast: Voor de huisvesting wordt er kooiverrijking toegepast gedurende de hele dierproef (4 weken). Daarnaast zal het veiligheidsonderzoek van de WCB deels sequentieel ingezet worden, waarbij de meest kwetsbare groep, de test met de muizenpups (test nr. 2), als eerste wordt gestart voor het testen van de WCB. Wanneer deze muizenpups na 1 week nog in leven zijn, zullen de overige onderdelen van het veiligheidsonderzoek (test nr. 1 & 3) gestart worden.

Het intracerebraal injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die mogelijk fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Uit historische data blijkt dat vreemde agentia niet voor te komen in de ■■■ geproduceerde WCB's. De kans dat de dieren ongerief zullen ondervinden als gevolg van vreemde agentia is hierdoor minimaal. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef. Daarnaast wordt er narcose wordt toegepast bij de intracerebrale injectie (om het ongerief te verlagen).

Deze test wordt regulier uitgevoerd om de veiligheid te bepalen van WCB die gebruikt worden voor de productie van vaccins. Een vermindering van het aantal dieren per te testen WCB is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor, dat voor dit onderdeel (test nr. 3) er minimaal 10 dieren gebruikt worden om te bepalen of de WCB vrij is van LCM. Een vermindering van dit aantal dieren zal leiden tot invalide testen en dus herhaling van de diertest.

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.

Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef. Tevens wordt narcose toegepast bij i.c. injectie om het ongerief te verlagen.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elke nieuw geproduceerde WCB de veiligheid te bepalen middels een dierproef. De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB. In principe worden er geen herhalingen uitgevoerd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☒ Ja, i.c. toediening onder narcose i.v.m. optreden pijn.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Indien er vreemde agentia in het vaccin aanwezig zijn kunnen de dieren als gevolg hiervan ziek worden (en dus ongerief ondervinden). Dit is echter niet waarschijnlijk op basis van historische data.

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

Nvt

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.

Voor test nr. 3 (test in volwassen muizen, onderzoek naar LCM) is er sprake van licht ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met de WCB [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden, aangezien de muizen geïnjecteerd zijn met biologische agentia. Dit kan invloed hebben op de resultaten wanneer deze dieren voor een andere dierproef gebruikt worden. Aan het einde van de dierproef worden alle dieren om deze reden geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>4</td><td>Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot van BCG en het BCG vaccin (Final Lot)</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	4	Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot van BCG en het BCG vaccin (Final Lot)
Volgnummer	Type dierproef					
4	Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot van BCG en het BCG vaccin (Final Lot)					

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek conform wet & regelgeving op de working Seedlot van [REDACTED] het [REDACTED] als Final Lot van de Europese Farmacopee (Ph.Eur.), zie Ph.Eur. [REDACTED]. In dit onderzoek wordt vastgesteld of de Working Seedlot en het vaccin van [REDACTED] vrij zijn van de virulente vorm van [REDACTED]. Het gaat hierbij om een vergelijkbare test voor twee verschillende producten.

In de test voor de working seedlot worden dieren geïnjecteerd met 1 ml van de Working Seedlot dat ten [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] bevat. Tijdens dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd (de dieren vertonen geen algehele malais, immobiliteit of gewichtsverlies) en worden wekelijks

gewogen gedurende 6 weken. Aan het einde van dit experiment worden de dieren aangeboden voor pathologisch onderzoek. De [REDACTED] seedlot wordt vrijgegeven als de dieren niet ziek worden of sterven (voor een valide test mag er max. 1 dier sterven aan een oorzaak anders dan een infectie [REDACTED], geen gewicht verliezen en dat pathologisch onderzoek uitwijst dat er geen aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van [REDACTED]. De verkregen resultaten uit het pathologisch onderzoek worden als meest waardevol beschouwd.

In de test voor de Final Lot van het [REDACTED] vaccin worden dieren geïnjecteerd met [REDACTED] dosis van het te testen vaccin.). Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze wekelijks gewogen gedurende 6 weken. Aan het einde van deze diertest worden de dieren aangeboden voor pathologisch onderzoek. Het [REDACTED] vaccin wordt vrijgegeven, als het welzijn van de dieren gedurende de hele dierproef niet wordt aangetast (dieren sterven niet en worden niet ziek), er geen gewichtsverlies wordt geconstateerd en als pathologisch onderzoek uitwijst, dat er geen aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van [REDACTED]. De verkregen resultaten uit het pathologisch onderzoek worden als meest waardevol beschouwd.

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

De test voor de [REDACTED] seedlot bestaat uit één groep van 10 vrouwelijke cavia's. Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (door middel van kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week tijd om te acclimatiseren. Het gewicht van de cavia's bij aanvang van de test ligt tussen de 250-400 gram. Op dag 0 worden de dieren individueel gewogen en subcutaan geïmmuniseerd met [REDACTED] [REDACTED] van de te testen Working Seedlot. Gedurende 6 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt, er niet meer dan 1 dier sterft en pathologisch onderzoek uitwijst dat er geen aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van [REDACTED], [REDACTED] voldoet de Working Seedlot aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor productie van het [REDACTED].

De test voor de final lot van een [REDACTED] vaccin bestaat uit één groep van 6 vrouwelijke cavia's. Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (door middel van kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week de tijd om te acclimatiseren. Het gewicht bij aanvang van de cavia's ligt bij aanvang van de test tussen de 250-400 gram. Op dag 0 worden de dieren individueel subcutaan geïmmuniseerd met [REDACTED] dosis van het te testen vaccin in 1 ml. Gedurende 6 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt, er geen dieren sterven aan de gevolgen van een infectie door [REDACTED] en pathologisch onderzoek uitwijst dat er geen aanwijzingen zijn voor de aanwezigheid van virulente [REDACTED] voldoet het vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven.

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

Voor beide testen wordt het aantal dieren (10 dieren voor de Working Seedlot en 6 dieren voor testen op de final lot) wettelijk voorgeschreven (Ph.Eur). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden cavia's gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft vrouwelijke cavia's die tussen de 250-400 gram wegen bij aanvang van de test. Gezien de duur van deze test en voorkeur voor gezamenlijke huisvesting van de cavia's (cavia's zijn sociale dieren) worden vrouwelijke dieren gebruikt voor dit experiment. Deze dieren zullen niet gaan vechten om de sociale rangorde te bepalen wanneer ze een langere periode (in dit geval 6 weken) samen zijn.

Voor het testen van de [REDACTED] Working Seedlot zijn per test 10 dieren nodig [REDACTED] Seedlot per test). Voor de periode van [REDACTED] worden [REDACTED] testen verwacht. Dit brengt het totale proefdiergebruik op 50 dieren.

Voor het testen van het [REDACTED] vaccin zijn er per test 6 dieren nodig [REDACTED]. Voor de periode van [REDACTED] worden er [REDACTED] testen verwacht [REDACTED]. Dit brengt het totale proefdiergebruik op [REDACTED] dieren voor [REDACTED].

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.

Veiligheidsonderzoek op de [REDACTED] Working Seedlot en [REDACTED] vaccins ([REDACTED] middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Ph.Eur.paragraaf [REDACTED]. Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden, waarmee mogelijke relevante veranderingen betreffende de virulentie in kaart kunnen worden gebracht. Er zijn wel onderzoeken gaande welke interessant zijn met het oog op het ontwikkelen van alternatieven, zie o.a. PLoS One. 2015 Jul

[REDACTED] stam welke voor de productie van het [REDACTED] vaccin wordt gebruikt is heeft echter vele varianten, in de vorm van aanwezige mutaties binnen het genoom. Hierbij is moeilijk in te schatten welke mutaties er allemaal betrokken zijn bij het inactiveren van de virulente vorm van deze bacterie. Het ontwikkelen van een alternatief voor deze dierproef zal daarom nog een lange weg te gaan hebben. Wij schatten op meer dan 10 jaar onderzoek.

■■■■ zal zich wel op de hoogte blijven houden op de ontwikkelingen binnen dit virulentieonderzoek van ■■■■ en indien mogelijk bijdragen aan het ontwikkelen van een alternatief.

De testen worden conform regel- en wetgeving uitgevoerd. D.m.v. deze testen kan de BCG Working Seedlot worden vrijgegeven voor de productie van ■■■■ vaccins en kan het ■■■■ vaccin ■■■■ vrijgegeven worden voor gebruik in patiënten. Een vermindering van het aantal dieren per te testen Working Seedlot en ■■■■ vaccin is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor dat er per test resp. minimaal 10 en 6 dieren gebruikt moeten worden. Voor de huisvesting is kooiverrijking toegepast gedurende de hele dierproef.

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.

Het subcutaan injecteren en het euthanaseren van de dieren kan fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd, wat het ongerief voor de dieren beperkt.

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 is wettelijk verplicht om van elk nieuw ■■■■ Working Seedlot en van elke final lot van een ■■■■ vaccin de veiligheid te bepalen middels een dierexperiment. Experimenten met dezelfde Working Seedlot of final lot van een vaccin mogen, indien de test de eerste keer een invalide wordt verklaard (er sterven meer dan 2 dieren aan gevolgen die niet te herleiden zijn naar virulente ■■■■) mag deze test eenmalig worden herhaald. Wanneer tijdens deze herhaling niet meer dan 1 dier overlijdt binnen de observatieperiode van 6 weken en er tijdens de autopsie wederom geen tekenen van virulente ■■■■ wordt geobserveerd, wordt het vaccin en de test alsnog valide verklaard. Een goedgekeurde en vrijgegeven Working Seedlot of final lot van een vaccin hoeft niet opnieuw getest te worden.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

n.v.t.

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

n.v.t.

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongeriefsclassificatie voor beide dierproeven is matig'. Het subcutaan injecteren met [REDACTED] kan matig ongerief bij de dieren veroorzaken. De euthanasie methode wordt uitgevoerd onder anesthesie (Ketamine + Xylazine gevolgt door Pentobarbital). Dit veroorzaakt licht ongerief.

Er bestaat een kleine kans dat er virulente [REDACTED] aanwezig zijn in de [REDACTED] Working seedlot evenals in het [REDACTED]. Als dit het geval is zullen de dieren ziek worden en valt de ongeriefsclassificatie hoger uit. Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit gebeurt, dit is namelijk nog niet eerder voorgekomen in voorgaande testen.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De dieren worden na afloop geëuthanaseerd en aangeboden voor pathologisch onderzoek om uitsluitsel te geven voor de aanwezigheid van virulente mycobacteriën. De dieren zijn hierna niet meer bruikbaar voor onderzoek.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>5</td><td>Veiligheidsonderzoek op [redacted] en [redacted] vaccin [redacted]</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	5	Veiligheidsonderzoek op [redacted] en [redacted] vaccin [redacted]
Volgnummer	Type dierproef					
5	Veiligheidsonderzoek op [redacted] en [redacted] vaccin [redacted]					

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.

Dit document beschrijft de veiligheidsonderzoeken van het [redacted] en het [redacted] vaccin conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur), zie Ph.Eur. [redacted] (Dit document beschrijft [redacted] veiligheidstesten betreffende het [redacted] vaccin). [redacted] produceert zowel [redacted] als halffabricaat (tussen product) en het [redacted] vaccin (eind product). Tevens heeft [redacted] klanten die het [redacted] als product afnemen bijv. voor het formuleren van veterinaire vaccins. Om deze reden moeten beide producten gecontroleerd en vrijgegeven worden betreffende hun veiligheid (afwezigheid van [redacted]).

Test 1 en 2 betreffen testen die worden uitgevoerd op het [REDACTED] test 3 betreft een test welke uitgevoerd wordt op het [REDACTED] vaccin als eindproduct. Hiervoor worden 3 verschillende dierexperimenten gebruikt.

Test 1: Veiligheidsbepaling van het [REDACTED]

In deze test wordt onderzocht of het onschadelijke [REDACTED] geheel [REDACTED] en dus vrij is van het [REDACTED]. In deze test worden dieren geïnjecteerd met [REDACTED] van één vaste concentratie van het te testen [REDACTED]. Gedurende 3 weken worden alle dieren geobserveerd op welzijn. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd. Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het formuleren van het [REDACTED] vaccin, zowel voor humaan als veterinaire gebruik.

Test 2: Veiligheidsbepaling [REDACTED]

In deze test wordt onderzocht of het [REDACTED]

[REDACTED] voor een periode van 6 weken. Na deze zes weken worden 2 groepen dieren (controle en test groep) geïnjecteerd met [REDACTED] ml van het te testen [REDACTED]. Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd. Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het formuleren van het [REDACTED] vaccin, zowel voor humaan als veterinaire gebruik.

Test 3: Veiligheidsbepaling van [REDACTED]

In deze test wordt onderzocht of het [REDACTED] vaccin [REDACTED] vrij is van het [REDACTED]. Het [REDACTED] vaccin is geformuleerd [REDACTED]

[REDACTED] De matrix van het [REDACTED] vaccin is compleet anders dan dat van het [REDACTED]. Deze veranderingen kunnen van invloed zijn op de veiligheid van het [REDACTED] vaccin.

De dieren worden geïnjecteerd met 1 concentratie van het te testen [REDACTED] vaccin [REDACTED]. Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor humaan gebruik.

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.

Test 1: Veiligheidsbepaling van het [REDACTED]

Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (d.m.v. kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week te tijd om te acclimatiseren. De test bestaat uit één groep van 5 vrouwelijke cavia's. Het startgewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 (start van experiment) worden de dieren individueel subcutaan geïnjecteerd met [REDACTED] van het te testen [REDACTED]. Gedurende

3 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen. Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het [REDACTED] vaccin, zowel voor humaan als veterinair gebruik.

Test 2: Veiligheidsbepaling [REDACTED]

In deze test wordt het [REDACTED] 2 samples (controle sample en test sample) met elk hun eigen voorbehandeling. De *in vivo* test bestaat uit twee groepen van elk 5 vrouwelijke cavia's. Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (d.m.v. kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week te tijd om te acclimatiseren. Het start gewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 van de diertest wordt groep 1 individueel subcutaan geïnjecteerd met [REDACTED] van het controle sample en de test groep individueel subcutaan geïmmuniseerd met [REDACTED] van het test sample, zoals voorgeschreven in de Ph.Eur.

Gedurende 3 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen. Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] gerelateerde ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het tetanus toxoïd aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het [REDACTED] vaccin, zowel voor humaan als veterinair gebruik

Test 3: Veiligheidsbepaling [REDACTED]

Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (d.m.v. kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week te tijd om te acclimatiseren. De test bestaat uit één groep van 5 vrouwelijke cavia's. Het startgewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 worden de dieren individueel subcutaan geïnjecteerd met [REDACTED] de humane dosis van het te testen vaccin [REDACTED]. Gedurende 3 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen. Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor humaan gebruik.

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

Deze bijlage beschrijft 3 testen. Per te testen sample zijn er voor **test 1** vijf cavia's, voor **test 2** tien cavia's en voor **test 3** vijf cavia's nodig. Deze aantallen worden wettelijk voorgeschreven volgens de Ph. Eur. Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproeven worden cavia's gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft cavia's van 1 sexe die tussen de 250-350 gram wegen bij aanvang van de drie testen..

Per te testen [REDACTED] nodig [REDACTED] Er worden circa [REDACTED] ingezet binnen een periode van [REDACTED]
[REDACTED] Dit brengt het totaal gebruik aan proefdieren op [REDACTED]

Per te testen [redacted] zijn [redacted] nodig [redacted] Voor een periode van [redacted]
[redacted] komt dit neer op [redacted] brengt het totaal gebruik aan proefdieren op [redacted]

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.

Veiligheidsonderzoeken [redacted]
[redacted] Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Momenteel neemt [redacted] deel aan een ringstudy om een *in vitro* alternatief te ontwikkelen voor het bepalen van de veiligheid [redacted]

[redacted] Er wordt niet verwacht dat er binnen 5 jaar een volwaardig alternatief goedgekeurd is door EDQM. Mocht dit wel het geval zijn, zullen wij kijken naar de mogelijkheden om deze te implementeren.

Het veiligheidsonderzoek voor [redacted] middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door [redacted] Er is nog geen geaccepteerd alternatief voor handen. Het is nog onduidelijk of het hierboven beschreven alternatief ook toepasbaar is op [redacted] vaccins. [redacted]

Het verminderen van het aantal dieren per dier test is voor alle diertesten niet mogelijk. De aantallen worden per diertest voor geschreven door de Ph.Eur. Hiervan afwijken, leidt tot invalide testen. De producten [redacted] kunnen dan onmogelijk worden vrijgegeven voor vaccin productie of vaccin gebruik (zowel humane als veterinaire doeleinden).

Op het gebied van verfijning wordt al het mogelijke gedaan. Bij alle drie de testen wordt gedurende de hele dierproef (3 weken) kooiverrijking toegepast. Het subcutaan injecteren vindt vanwege het volume plaats in de nek en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief veroorzaken bij de

dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit beperkt het ongerief dat de dieren ondervinden.

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.

Deze testen wordt regulier uitgevoerd voor het veilig verklaren van [REDACTED] vaccins. Dit leidt tot vrijgifte van [REDACTED] voor vaccin productie en vrijgifte van [REDACTED] vaccins. Het subcutaan injecteren en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen welke mogelijk fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Op deze manier worden pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elk nieuw geproduceerde [REDACTED] en batch [REDACTED] vaccin de veiligheid te bepalen middels deze dierproeven. Daarnaast worden op [REDACTED] vaccins als eindproduct ook stabiliteitsstudies uitgevoerd. Een goedgekeurd en vrijgegeven [REDACTED] hoeft niet opnieuw getest te worden. Wanneer meer dan 1 cavia sterft tijdens de observatieperiode voor test 1, 2 of 3, door een a-specifieke oorzaak mag de test eenmalig herhaald worden. Wanneer tijdens deze herhaling meer dan 1 dier sterft, zal het [REDACTED] vaccin afgekeurd worden.

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.

☐ Já

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Nvt

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

Nvt

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongeriefsclassificatie voor alle dierproeven is 'licht'. Het subcutaan injecteren veroorzaakt ongerief bij de dieren. De euthanasie methode wordt uitgevoerd onder anesthesie (Ketamine + Xylazine gevolgt door Pentobarbital). Dit veroorzaakt licht ongerief.

Er bestaat een kleine kans dat er [REDACTED] aanwezig zijn in het [REDACTED] [REDACTED] als dit het geval is zullen de dieren ziek worden en valt de ongeriefsclassificatie hoger uit. Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit gebeurt, dit is namelijk nog niet eerder voorgekomen in voorgaande testen.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na immunisatie met [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. Om deze reden worden alle dieren aan het einde van de dierproef geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☐ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>6</td><td>Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	6	Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]
Volgnummer	Type dierproef					
6	Veiligheidsonderzoek op [REDACTED]					

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) voor het [REDACTED]. In deze test worden dieren geïnjecteerd met 1 concentratie van het te testen vaccin. Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze wekelijks gewogen. Als de dieren gedurende de hele proef geen vaccin-gerelateerde ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor humaan gebruik.

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.

Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (door middel van een kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week de tijd om te acclimatiseren. De test bestaat uit één groep van 5 vrouwelijke cavia's. Het start gewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 worden de dieren individueel subcutaan geïmmuniseerd in de nekplooi met [REDACTED] humane dosis van het te testen vaccin [REDACTED]. Gedurende 6 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KX gevolgd door pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen vaccin-gerelateerde ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor humaan gebruik.

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

Per test worden 5 dieren gebruikt (wettelijk voorgeschreven volgens Europese Farmacopee, Ph.Eur.). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden cavia's gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft vrouwelijke cavia's die tussen de 250-350 gram wegen bij aanvang van de test. Gezien de duur van deze test en voorkeur voor gezamenlijke huisvesting van de cavia's (cavia's zijn sociale dieren) worden vrouwelijke dieren gebruikt voor dit experiment. Deze dieren zullen niet gaan vechten om de sociale rangorde te bepalen wanneer ze een langere periode (in dit geval 6 weken) samen zijn.

Per test sample/vaccin zijn 5 dieren nodig [REDACTED] Er worden circa [REDACTED] per jaar ingezet met in totaal [REDACTED] proefdieren per jaar. [REDACTED]

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.

Veiligheidsonderzoek voor [REDACTED] middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Ph.Eur. paragraaf [REDACTED]. Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Voor de [REDACTED] is wel een *in vitro* assay beschikbaar [REDACTED]. Deze test is alleen instaat om de veiligheid van het [REDACTED] te bepalen. [REDACTED] beschikt naast het [REDACTED] ook het [REDACTED]. Tevens is de matrix geheel anders omdat het DTP vaccin geadjuveerd is. Om deze reden is de [REDACTED] assay niet meer bruikbaar als veiligheidstest voor dit [REDACTED].

Deze test wordt regulier uitgevoerd om de veiligheid van [REDACTED] te bepalen. Een vermindering van het aantal dieren per te testen vaccin is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor dat er per test vaccin minimaal 5 dieren gebruikt worden.

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.

Op het gebied van verfijning is al het mogelijke gedaan. Voor de huisvesting is kooiverrijking toegepast gedurende de hele dierproef (6 weken). Het subcutaan injecteren wat plaats vindt in de nek, en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Op deze manier worden pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elk nieuw geproduceerde vaccin batch (elke vaccin batch is uniek) de veiligheid te bepalen middels een dierproef. Elke vaccin batch wordt slechts eenmaal getest. Wanneer meer dan 1 cavia sterft tijdens de observatieperiode mag de test eenmalig herhaald worden. Wanneer tijdens deze herhaling meer dan 1 dier sterft, zal het [REDACTED] [REDACTED] vaccin afgekeurd worden.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Nvt

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

Nvt

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongerief classificatie voor de hele dierproef is 'licht'. Het subcutaan immuniseren kan ongerief bij de dieren veroorzaken. De euthanasie methode (Ketamine + Xylazine gevolgd door Pentobarbitalveroorzaakt licht ongerief. Er bestaat een kleine kans dat er [REDACTED] aanwezig zijn in het DTP vaccin, als dit het geval is zullen de dieren ziek worden en valt de ongeriefsclassificatie hoger uit. Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit gebeurt, in de afgelopen decennia dit is namelijk niet voorgekomen in voorgaande testen.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met [REDACTED] de humane dosis van [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. aangezien de dieren geïnjecteerd zijn met biologische agentia. Daarnaast zullen de dieren niet meer voldoen aan de strenge gewichtseisen die aan deze dierproef gesteld worden Aan het einde van de dierproef worden om deze reden alle dieren geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>7</td><td>Veiligheidsonderzoek op [redacted] vaccins [redacted]</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	7	Veiligheidsonderzoek op [redacted] vaccins [redacted]
Volgnummer	Type dierproef					
7	Veiligheidsonderzoek op [redacted] vaccins [redacted]					

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur.) voor Whole Cell Kinkhoest (bevattende vaccins, zie Ph.Eur. Pertussis vaccine [redacted])

[redacted] vaccins worden geproduceerd d.m.v. het opkweken van [redacted] vaccins bevatten veel verschillende antigeen epitopen die nodig zijn om bescherming te bieden tegen een [redacted] infectie. De belangrijkste antigenen zijn [redacted] en [redacted]. Het [redacted] wordt chemisch geïnactiveerd [redacted] mag niet in te hoge concentraties aanwezig zijn omdat deze component

bijwerkingen kan veroorzaken. [redacted] vaccins alsmede combinatievaccins die [redacted] bevatten veilig zijn en niet te veel bijwerkingen veroorzaken [redacted] of andere verontreinigingen). In deze test worden dieren geïnjecteerd met 1 concentratie van het te testen vaccin. Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden de dieren gewogen. Als er voldaan wordt aan de volgende eisen dan wordt het vaccin veilig bevonden en kan het worden vrijgegeven.

- Na 3 dagen mag het totale gewicht van de testgroep muizen niet lager zijn dan voor inspuiting
- Na 7 dagen dient de gemiddelde gewichtstoename van de testgroep muizen minstens 60% van de gewichtstoename van de controle dieren te zijn, die op overeenkomstige wijze zijn ingespoten met een fysiologische zoutoplossing
- Er mag niet meer dan 5% van de dieren sterven gedurende de gehele dierproef. Als er 1 muis sterft mag de test herhaald worden maar dan met 15 muizen in de test groep. De controle groep hoeft niet herhaald te worden.

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.

Deze test bestaat uit 1 testgroep van 5 muizen en 1 controlegroep van 5 muizen. De muizen worden gemerkt en individueel gewogen. De 5 muizen uit de testgroep worden intraperitoneaal geïnjecteerd met [redacted] van het te testen vaccin welke een [redacted] bevat van het te testen [redacted]. De 5 controlemuizen worden intraperitoneaal geïnjecteerd met [redacted] fysiologisch zout. Op dag 0 worden de dieren eerst individueel gewogen en daarna geïnjecteerd. Tevens worden op dag 3 en 7 de dieren individueel gewogen. Dag 7 is het einde van het experiment waarbij de dieren geëuthanaseerd (CO_2 / O_2) worden. Als er aan bovenstaande eisen voldaan wordt, dan wordt het vaccin veilig bevonden en kan het worden vrijgegeven.

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

Per test worden 2 groepen van 5 dieren gebruikt (wettelijk voorgeschreven door Europese Farmacopee, Ph. Eur.). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft muizen van 1 sexe (geen voorkeur voor mannelijke of vrouwelijke dieren) per proef en wegen tussen de 14-16 gram bij aanvang van de test.

Per test sample/vaccin zijn 10 dieren nodig [redacted]. Er worden [redacted] verwacht gedurende de komende [redacted]. Het totale gebruik van proefdieren komt uit op [redacted]. Waar mogelijk zullen test vaccins gecombineerd worden om controle dieren te besparen.

Indien er 1 dier tijdens de test sterft, mag de test herhaald worden met, in geval van een combinatievaccin, 15 additionele muizen (de controle groep hoeft niet herhaald te worden.) Naar verwachting zal dit bij niet meer dan 2 testen [redacted]. Voor deze 2 additionele testen worden [redacted] extra dieren ingecalculleerd d. Dit brengt het totale verwachte benodigde aantal proefdieren op [redacted] dieren.

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.

Veiligheidsonderzoek op [REDACTED] middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door [REDACTED]. Er is nog geen geaccepteerd en gevalideerd alternatief voorhanden.

Deze test wordt uitgevoerd voor het veilig verklaren van [REDACTED] leidt tot uiteindelijke vrijgave van deze vaccins. Een vermindering van het aantal dieren per te testen vaccin is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor dat er per test vaccin minimaal 10 dieren (2 groepen van 5 dieren) gebruikt worden. Op het gebied van verfijning is al het mogelijke gedaan. Voor de huisvesting is kooiverrijking toegepast gedurende de hele dierproef. Het intraperitoneaal injecteren en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogd de verfijning van deze dierproef.

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.

Het intraperitoneaal injecteren en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Op deze manier worden pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elk nieuw geproduceerde vaccin batch (elke vaccin batch is uniek) de veiligheid te bepalen middels een dierproef. Elke vaccin batch wordt slechts eenmaal getest en wordt in principe niet herhaald. De test mag alleen herhaald worden als er 1 dier van de test groep sterft. De test mag dan éénmalig herhaald worden met 15 dieren per groep. De test resultaten moeten dan gecombineerd worden. Als alle dieren blijven leven, maar

er wordt niet voldaan aan de overige eisen (gewichtseisen) dan wordt het vaccin afgekeurd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Nvt.

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

Nvt.

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongerief classificatie voor de hele dierproef is 'licht'. Het intraperitoneaal immuniseren kan ongerief bij de dieren veroorzaken. Er bestaat een kleine kans dat [REDACTED] een andere verontreiniging aanwezig is in [REDACTED] vaccin. Wanneer dit het geval is zullen de dieren ziek worden en valt de ongeriefsclassificatie hoger uit. Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit gebeurt, in de afgelopen decennia dit is namelijk niet voorgekomen in voorgaande testen.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met [REDACTED] van het [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. Als de dieren een immuunrespons opwekken dan zullen de dieren antilichamen maken tegen alle componenten van het [REDACTED]. Deze opgebouwde titer van diverse antilichamen kunnen de resultaten van een tweede dierproef, waaraan deze dieren deelnemen verstoren. Om deze reden worden alle dieren aan het einde van de dierproef geëuthanaseerd. Daarnaast zullen de dieren niet meer voldoen aan de strenge gewichtseis van 14-16gram die aan deze dierproef gesteld wordt.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	8	Veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit; experiment in muizen (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) op abnormale toxiciteit van vaccins, zie Ph.Eur. paragraaf 2.6.9. Abnormal Toxicity 01/2008:20609. Deze paragraaf schrijft een test voor in muizen en een test in cavia's. Beide diertesten zijn onderdeel van onderzoek op abnormale toxiciteit en worden uitgevoerd voor elk nieuw ontwikkeld vaccin en bij veranderingen en/of onverwachte afwijkingen in het productieproces. Wanneer consistentie van het productieproces is aangetoond en goedkeuring van de autoriteiten is verkregen, kan deze test komen te vervallen. De abnormale toxiciteitsbepaling wordt niet meer uitgevoerd voor vaccins ████████ of van externe partijen. ██████ en andere partijen beschikken

over een consistent productieproces van hun vaccins. Helaas komt het incidenteel voor dat tijdens het productieproces een afwijking optreedt. Dit is een risico voor elke vaccin producent. Om de veiligheid van een vaccin met een afwijking te garanderen zijn er additionele veiligheidstesten nodig, zoals een abnormale toxiciteitsbepaling om de veiligheid van het betreffende vaccin te garanderen. Deze test wordt uitgevoerd op verzoek van de Qualified Person (QP) en eventueel in overleg met de autoriteiten. Deze bijlage omschrijft het abnormale toxiciteitsonderzoek in muizen.

In deze test worden 5 muizen geïnjecteerd met 1 humane dosis van het te testen vaccin. Gedurende dit experiment (1 week) worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze 2 maal gewogen (begin en einde van de test). Wanneer het welzijn van de dieren niet aangetast wordt, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven. Wanneer er 1 dier sterft of ziekteverschijnselen vertoont, mag de test herhaald worden. Tijdens deze herhaling mag geen van de dieren ziekteverschijnselen vertonen of sterven.

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.

Voor deze test zijn 5 muizen nodig, van 17 – 24 gram, geslacht 1 sexe (er is geen voorkeur voor het geslacht). Op dag 0 worden de dieren individueel gemerkt en gewogen en worden de dieren onderzocht op ziekteverschijnselen. Als alle dieren gezond zijn dan worden de muizen intraperitoneaal geïnjecteerd met 1 humane dosis van het te testen vaccin (max. volume testvaccin is 1 ml). Gedurende 7 dagen worden alle dieren geobserveerd op algeheel welzijn en mogelijke ziekteverschijnselen. Op dag 7 worden de dieren nogmaals gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd. Wanneer het welzijn van de dieren gedurende het hele dierexperiment niet aangetast wordt, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven. Wanneer er 1 dier sterft of ziekteverschijnselen vertoont mag de test herhaald worden. Tijdens deze herhaling mag geen van de dieren ziekteverschijnselen vertonen of sterven.

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

Per test worden 5 muizen gebruikt (wettelijk voorgeschreven volgens Europese Farmacopee, Ph. Eur.). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. De muizen wegen 17 – 24 gram bij start van het experiment. De muizen zijn van 1 sexe.

Per test/vaccin zijn er 5 muizen nodig. Het is moeilijk in te schatten hoeveel abnormale toxiciteitstesten er ingezet gaan worden over een periode van 5 jaar, aangezien deze test hoofdzakelijk bij een productieafwijking uitgevoerd wordt. Het aantal te verwachte testen is geschat op 4, gedurende de loopperiode (5 jaar) van dit project. Voor een periode van 5 jaar komt het gebruik aan proefdieren op 20 muizen.

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.

Wanneer er een additioneel veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit vereist is, wordt dit onderzoek uitgevoerd middels een *in vivo* experiment welke wordt voorgeschreven door de Ph. Eur. paragraaf 01/2008:20609. Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden.

Deze test wordt incidenteel uitgevoerd (bij afwijkingen in het productieproces) voor het testen van de veiligheid van vaccins wat kan leiden tot uiteindelijke vrijgifte van het vaccin. Ook kan deze test worden ingezet voor het testen van een nieuw vaccin of een bestaand vaccin met een andere formulering. Een vermindering van het aantal dieren per te testen vaccin is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor dat er per test vaccin minimaal 5 dieren gebruikt worden. Op het gebied van verfijning wordt het volgende toegepast. Gedurende de gehele dierproef wordt voor de huisvesting kooiverrijking toegepast. Daarnaast zal deze dierproef sequentieel worden ingezet. Het intraperitoneaal injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd en daarmee wordt de het ongerief dat de dieren ondervinden beperkt.

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.

Het intraperitoneaal injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Op deze manier worden pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt.

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.

Wet- en regelgeving schrijven deze test voor bij elk nieuw ontwikkeld vaccin en bij vaccins met een nieuwe formulering om de veiligheid van deze producten te bepalen (totdat aangetoond is dat het productieproces consistent is). Tevens wordt deze test gebruikt voor het vrijgeven van vaccins waarbij een afwijking is voorkomen in het productieproces. Experimenten met dezelfde vaccins worden niet herhaald. Een goedgekeurd en vrijgegeven vaccin hoeft niet opnieuw getest te worden.

Als er tijdens het experiment 1 dier sterft of ziekteverschijnselen vertoont, dan mag de test herhaald worden. Als er in de herhaling 1 of meer dieren

ziekteverschijnselen vertonen of sterven wordt het vaccin afgekeurd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Het kan zijn dat de dieren na toediening van een vaccin licht ongerief ervaren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Er kunnen verschillende type vaccins getest worden in deze test. Het is op voorhand niet te voorspellen wat de oorzaak zal zijn bij eventuele welzijnsaantasting.

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

Het voorkomen of minimaliseren van dit soort schadelijke effecten is niet mogelijk.

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongerief classificatie voor de hele dierproef is 'licht'. Het intraperitoneaal injecteren kan licht ongerief bij de dieren veroorzaken. De euthanasiemethode veroorzaakt licht ongerief. Ongerief kan ook veroorzaakt worden door abnormale toxische componenten in het te testen vaccin; de aanwezigheid van dergelijke componenten wordt echter niet verwacht.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met 1 humane dosis van het te onderzoeken vaccin zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. Wanneer het vaccin een immuunrespons opwekt, zullen de dieren antilichamen maken tegen alle componenten van het te testen vaccin. Deze opgebouwde titer van diverse antilichamen kunnen de resultaten van een tweede dierproef, waaraan deze dieren deelnemen verstoren. Om deze reden worden alle dieren aan het einde van de dierproef geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	9	Veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit; cavia experiment. (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) op abnormale toxiciteit van vaccins, zie Ph.Eur. paragraaf 2.6.9. Abnormal Toxicity 01/2008:20609. Deze paragraaf schrijft een test voor in muizen en een test in cavia's. Beide diertesten zijn onderdeel van onderzoek op abnormale toxiciteit en worden uitgevoerd voor elk nieuw ontwikkeld vaccin en bij veranderingen en/of onverwachte afwijkingen in het productieproces. Wanneer consistentie van het productieproces is aangetoond en goedkeuring van de autoriteiten is verkregen, kan deze test komen te vervallen. De abnormale toxiciteitstest wordt niet meer uitgevoerd voor [REDACTED] of van externe partijen. [REDACTED] en andere partijen beschikken over

een consistent productieproces van hun vaccins. Helaas komt het incidenteel voor dat tijdens het productieproces een afwijking optreedt. Dit is een risico voor elke vaccin producent. Om de veiligheid van een vaccin met een afwijking te garanderen zijn er additionele veiligheidstesten nodig, zoals een abnormale toxiciteitsbepaling om de veiligheid van het betreffende vaccin te garanderen. Deze test wordt uitgevoerd op verzoek van de Qualified Person (QP) en eventueel in overleg met de autoriteiten. Deze bijlage omschrijft het abnormale toxiciteitsonderzoek in cavia's.

In deze test worden 2 cavia's per test vaccin geïnjecteerd met 1 humane dosis van het te testen vaccin. Gedurende dit experiment (1 week) worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze 2 maal gewogen (begin en einde van de test). Wanneer het welzijn van de dieren niet aangetast wordt, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven. Wanneer er 1 dier sterft of ziekteverschijnselen vertoont, mag de test herhaald worden. Tijdens deze herhaling mag geen van de dieren ziekteverschijnselen vertonen of sterven.

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.

Voor deze test zijn 2 cavia's nodig van 250 – 400 gram, geslacht 1 sexe (er is geen voorkeur voor het geslacht). Op dag 0 worden de dieren individueel gewogen en gemerkt en worden de dieren onderzocht op ziekteverschijnselen. Als beide dieren gezond zijn dan worden de cavia's intraperitoneaal geïnjecteerd met 1 humane dosis van het te testen vaccin (max. volume testvaccin is 5 ml). Gedurende 7 dagen worden alle dieren geobserveerd op algeheel welzijn en mogelijke ziekteverschijnselen. Op dag 7 worden de dieren nogmaals gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd. Wanneer het welzijn van de dieren gedurende de hele dier test niet aangetast wordt, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven. Als er 1 dier sterft of ziekteverschijnselen vertoont mag de test herhaald worden. Tijdens deze herhaling mag geen van de dieren ziekteverschijnselen vertonen of sterven.

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

Per test worden 2 dieren gebruikt (wettelijk voorgeschreven volgens Europese Farmacopee, Ph. Eur.). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden cavia's gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. De cavia's wegen tussen de 250-400 gram bij start van de experimenten. De cavia's zijn van 1 sexe.

Per test/vaccin worden er 2 cavia's gebruikt. Het is moeilijk in te schatten hoeveel abnormale toxiciteitstesten er ingezet gaan worden over een periode van 5 jaar, aangezien deze test hoofdzakelijk bij een productieafwijking uitgevoerd wordt. Het aantal te verwachte testen is geschat op 4, gedurende de loopperiode (5 jaar) van dit project. Voor een periode van 5 jaar komt het gebruik aan proefdieren op 8 cavia's

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.

Wanneer er een additioneel veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit vereist is, wordt dit onderzoek uitgevoerd middels een *in vivo* experiment welke wordt voorgeschreven door de Ph. Eur. paragraaf 01/2008:20609. Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden.

Deze test wordt incidenteel uitgevoerd (bij afwijkingen in het productieproces) voor het testen van de veiligheid van vaccins wat kan leiden tot uiteindelijke vrijgifte van het vaccin. Ook kan deze test worden ingezet voor het testen van een nieuw vaccin of een bestaand vaccin met een andere formulering. Een vermindering van het aantal dieren per te testen vaccin is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor dat er per test vaccin minimaal 2 gebruikt worden. Op het gebied van verfijning wordt het volgende toegepast. Gedurende de gehele dierproef wordt voor de huisvesting kooiverrijking toegepast. Daarnaast zal deze dierproef sequentieel worden ingezet. Het intraperitoneaal injecteren + euthanaseren (KR gevolgd door Pentobarbital) van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd en daarmee wordt de het ongerief dat de dieren ondervinden beperkt.

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.

Het intraperitoneaal injecteren (immunisatie) + euthanaseren (KR gevolgd door Pentobarbital) van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Op deze manier worden pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt.

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.

Wet- en regelgeving schrijven deze test voor bij elk nieuw ontwikkeld vaccin en bij vaccins met een nieuwe formulering om de veiligheid van deze producten te bepalen (totdat aangetoond is dat het productieproces consistent is). Tevens wordt deze test gebruikt voor het vrijgeven van vaccins waarbij een afwijking is voorkomen in het productieproces. Experimenten met dezelfde vaccins worden niet herhaald. Een goedgekeurd en vrijgegeven vaccin hoeft niet opnieuw getest te worden.

Als er tijdens het experiment 1 dier sterft of ziekteverschijnselen vertoont, dan mag de test herhaald worden. Als er in de herhaling 1 of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of sterven wordt het vaccin afgekeurd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Het kan zijn dat de dieren na toediening van een vaccin licht ongerief ervaren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Er kunnen verschillende type vaccins getest worden in deze test. Het is op voorhand niet te voorspellen wat de oorzaak zal zijn bij eventuele welzijnsaantasting.

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

Het voorkomen of minimaliseren van dit soort schadelijke effecten is niet mogelijk.

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongerief classificatie voor de hele dierproef is 'licht'. Het intraperitoneaal injecteren kan licht ongerief bij de dieren veroorzaken. De euthanasiemethode veroorzaakt licht ongerief. Ongerief kan ook veroorzaakt worden door abnormale toxische componenten in het te testen vaccin; de aanwezigheid van dergelijke componenten wordt echter niet verwacht

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met 1 humane dosis van het te onderzoeken vaccin zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. Wanneer het vaccin een immuunrespons opwekt, zullen de dieren antilichamen maken tegen alle componenten van het te testen vaccin

Deze opgebouwde titer van diverse antilichamen kunnen de resultaten van een tweede dierproef, waaraan deze dieren deelnemen verstoren. Om deze

reden worden alle dieren aan het einde van de dierproef geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
2. Titel van het project: **Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct**
3. Titel van de NTS: **Bepalen veiligheid van grondstoffen voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct**
4. Type aanvraag:
 - ☐ **nieuwe aanvraag projectvergunning**
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC-Alt**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ☐ ontvangen door DEC: **30-10-2015**
 - ☐ aanvraag compleet
 - ☐ in vergadering besproken: **05-11-2015**
 - ☐ anderszins behandeld
 - ☐ termijnonderbreking(en) van / tot: **06-11-2015 / 17-11-2015**
 - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - ☐ aanpassing aanvraag
 - ☐ advies aan CCD: **30-11-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum: **05-11-2015**
 - Plaats: **Bilthoven**
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **7**
 - Aanwezige (namens) aanvrager: **verantwoordelijk onderzoeker**
 - Strekking van de vraag / vragen:

- Strekking van het (de) antwoord(en):
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: **05-11-2015**

Strekking van de vraag / vragen:

1. In sommige bijlagen worden meerdere type dierproeven beschreven. De DEC-ALt is van mening dat dit in strijd is met de eis die de CCD stelt (1 type dierproef per bijlage). De DEC-ALt heeft de onderzoekers geadviseerd om de betreffende bijlagen te splitsen.

2. In bijlage 1, punt B (Dieren) is de status van de moederdieren niet duidelijk (behoren ze wel of niet tot de dierproef). Aan de onderzoekers is verzocht dit te verduidelijken.

3. In de NTS is de eerste vraag onder het kopje “Verfijning” (punt 4.3) onjuist beantwoord. Het gegeven antwoord heeft betrekking op (en staat ook bij) de tweede vraag (Welke algemene maatregelen zijn genomen). De vraag naar de keuze van de diersoort en naar een verklaring voor het gekozen diermodellen dient nog beantwoord te worden.

- Datum antwoord: **17 –11-2015**
- Strekking van het (de) antwoord(en):

Ad 1. De betreffende bijlages zijn gesplitst. Het hele project omvat nu 9 bijlagen.

Ad 2. De tekst betreffende de moederdieren is verduidelijkt. (zie bijlage 2, sectie B)

Ad 3. De vraag die gesteld wordt in de NTS onder 4.3 is nu correct beantwoord. (zie NTS)

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is **vergunningplichtig**.
2. Het project betreft een **nieuwe aanvraag**.
3. **De DEC-Alt heeft de competenties en de ervaring om te adviseren over dit project.**
4. **Eén lid van de DEC-Alt is betrokken geweest bij het opstellen van de vergunningaanvraag. Dit lid heeft zich teruggetrokken en is niet betrokken geweest bij het opstellen van dit advies.**

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is wettelijk vereist.
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie "wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie" is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC-Alt onderschrijft het belang van het testen van vaccins, bulkproducten en de working cell bank (WCB) op veiligheid voordat de vaccins klinisch toegepast worden. De dierproeven die in dit project beschreven staan, worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde protocollen die beschreven staan in de richtlijnen van de Europese Pharmacopae (EP). Hoewel het uitvoeren van deze testen wettelijk vereist is, zijn de dieraantallen niet statistisch onderbouwd en is de gevoeligheid van de gebruikte diermodellen onbekend. Uit historische data blijkt dat verontreiniging nog nooit is aangetoond in de producten van deze fabrikant. Echter, de gevolgen van een niet gedetecteerde verontreiniging zouden zeer ernstig kunnen zijn, aangezien de vaccins niet alleen toegediend worden aan gezonde mensen, maar ook kwetsbare individuen (denk hierbij aan baby's en ouderen). Gelet op het bovenstaande acht de DEC-ALT het belang van deze aanvraag substantieel. Het dierexperimenteel onderzoek heeft tot doel de veiligheid van vaccins te waarborgen. Hoewel de kans op een verontreiniging bijzonder klein is, kunnen de gezondheidsrisico's die eventueel gepaard zouden kunnen gaan met het vaccin geminimaliseerd worden door de dierproeven uit te voeren die in het project beschreven staan.

4. De DEC-Alt verwacht dat 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 de categorieën, omstandigheden of de behandeling van de dieren.
6. De DEC-Alt acht de mate van ongerief - licht en matig - realistisch ingeschat aangezien verontreinigingen in vaccins of WCB nog nooit zijn voorgekomen bij deze producent. Dientengevolge is het waarschijnlijk dat de dieren in dit project alleen ongerief zullen ondervinden van de injectie met het vaccin (licht), bijwerkingen van het [REDACTED] (matig) of van de intracerebrale injectie (matig).
7. Er zijn geen alternatieven voorhanden. De aanwezigheid van bepaalde, bekende verontreinigingen (bijvoorbeeld [REDACTED]) zouden ook d.m.v. *in vitro* methoden (bijvoorbeeld qPCR) aangetoond kunnen worden. De onderzoekers hebben aangegeven actief op zoek te blijven naar dergelijke alternatieven en hebben ook aangegeven deel te nemen aan de ringstudies die in dit kader uitgevoerd worden. Verwacht wordt echter dat deze testen niet binnen de looptijd van het project geïmplementeerd zullen worden. Daarnaast zijn er in het project een aantal testen beschreven die tot doel hebben uit te sluiten dat er in het vaccin geheel onverwacht, onbekende verontreinigingen aanwezig zijn die gezondheidsrisico's met zich mee kunnen brengen. Het gaat hierbij om wettelijk vereiste testen waarvoor in de wet en regelgeving geen alternatief beschreven wordt.
8. Het gaat in dit project om wettelijk vereist onderzoek waarvoor het aantal dieren vastgelegd is in de daarvoor bestemde wet- en regelgeving. Het totaal aantal dierexperimenten is gebaseerd op historische data en een realistische toekomstverwachting met betrekking tot de vaccinproductie.
9. Het project is in overeenstemming met de vereisten van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. In het project zal kooiverrijking worden toegepast. De dieren zullen gemonitord worden en indien humane eindpunten worden bereikt, worden de dieren geëuthanaseerd. Er is geen sprake van substantiële negatieve milieu effecten.

10. De DEC-Alt heeft een kleine tekstuele wijzigingen voorgesteld maar is in het algemeen van mening dat de NTS begrijpelijk geformuleerd is en een evenwichtige samenvatting is van het project.

D. Ethische afweging

Op grond van de overwegingen in deel C van dit advies komt de DEC-Alt tot de volgende ethische afweging.

Het project heeft als doelstelling aan te tonen dat een bulkproduct of WCB, te gebruiken voor de productie van een vaccin, of het vaccin als eindproduct geen verontreinigingen bevat die de gezondheid van mensen kunnen schaden. Dit zijn wettelijk vereiste dierproeven. Er zijn geen alternatieven voorhanden die de dierexperimenten zoals beschreven in het projectvoorstel kunnen vervangen. De DEC-Alt acht het van substantieel belang dat de veiligheid van vaccins gewaarborgd wordt teneinde de gezondheid van de gevaccineerden niet in gevaar te brengen.

Tegenover dit belang staat dat de dieren licht of matig ongerief zullen ondervinden van de injectie, de te injecteren vloeistof en immunologische reacties. Toxiciteit of verontreinigingen die tot meer dan licht of matig ongerief zou kunnen leiden, zijn nog nooit waargenomen bij deze producent.

De DEC-Alt is van mening dat het belang van het waarborgen van de veiligheid van vaccins voor klinische toepassing opweegt tegen het ongerief dat de dieren zullen ondervinden als gevolg van de handelingen zoals beschreven in het projectvoorstel.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

☐ **De DEC adviseert de vergunning te verlenen**

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

InTraVacc



Postbus 450

3720 AL BILTHOVEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD326002015358

Bijlagen

2

Datum 24 december 2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 23 december 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD326002015358. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 32600
Naam instelling of organisatie: InTraVacc
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: 
Straat en huisnummer: Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Postbus: 450
Postcode en plaats: 3720 AL BILTHOVEN
IBAN: NL69RBOSO569999014
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Ministerie van VWS

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: 
Functie: 
Afdeling: 
Telefoonnummer: 
E-mailadres: 

Gegevens gemachtigde

BSN: [REDACTED]
Naam: [REDACTED]
Postbus: 450
Postcode en plaats: 3720 AL BILTHOVEN
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Ja

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? ☒ Nieuwe aanvraag
☐ Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
☐ Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 januari 2016
Geplande einddatum: 1 januari 2021
Titel project: Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct
Titel niet-technische samenvatting: Bepalen veiligheid van grondstoffen voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct
Naam DEC: DEC ALT
Postadres DEC: 450, 3720 MA Bilthoven [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: ☒ Projectvoorstel
☒ Beschrijving Dierproeven
☒ Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: ☒ Melding Machtiging

Ondertekening

Naam: 
Functie: 
Plaats: Bilthoven
Datum: 23 december 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

InTraVacc



Postbus 450

3720 AL BILTHOVEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD326002015358

Bijlagen

2

Datum 24 december 2015

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 24 december 2015

Vervaldatum: 23 januari 2016

Factuurnummer: 15700358

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD326002015358	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

PD Alt / Intravacc

Postbus 450
3720 AL Bilthoven

**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
AVD326002015358

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 11 januari 2016

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 1 december 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct" met aanvraagnummer AVD326002015328. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

- 1) In bijlage 2 onder vraag D schrijft u dat narcose wordt toegepast bij i.c. injectie. Deze zin lijkt niet van toepassing op deze bijlage. Kunt u dit bevestigen?
- 2) In bijlage 3 onder vraag B schrijft u in de laatste 2 zinnen over moederdieren. Deze zinnen lijken niet van toepassing op deze bijlage. Kunt u dit bevestigen?
- 3) In bijlagen 8 en 9 beschrijft u veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit in cavia's en muizen. Uw instelling heeft reeds een vergunning voor dit veiligheidsonderzoek onder aanvraagnummer AVD32600201553. Kunt u aangeven hoe deze aanvragen in relatie tot elkaar staan?
- 4) In bijlagen 8 en 9 schrijft u onder vraag D dat "Daarnaast zal deze dierproef sequentieel worden ingezet". Wij maken hieruit op dat een studie naar abnormale toxiciteit in cavia's alleen zal worden ingezet wanneer de studie naar abnormale toxiciteit in muizen geen negatieve effecten laat zien. Kunt u dit bevestigen?

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

Leges

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

Datum

11 januari 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD326002015358

Opsturen binnen veertien dagen

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

Wanneer een beslissing

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

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

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| ☐ | |
| ☐ | |
| ☐ | |

3 Ondertekening

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Postbus 450
3720 AL Bilthoven
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
[REDACTED]
[REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Bilthoven, 21 januari 2016

Betreft: Reactie op brief van 11 januari 2016 inzake aanvullende vragen project met aanvraagnummer
AVD 32600 2015 **358**

Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven,

Hierbij onze reactie op uw brief van 11 januari 2016, gericht aan de Vergunninghouder en in cc aan de verantwoordelijk onderzoeker, waarin u verzoekt om aanvullende informatie inzake project AVD 32600 2015 358 (**LET OP: In uw brief worden 2 aanvraagnummers genoemd; in de ontvangstbevestiging van 24 december 2015 wordt nr. 358 aangegeven, dus we gaan er van uit dat dit het juiste nummer is**). De beantwoording van de nagestuurde aanvullende vraag (uw per mail van 12 januari jl.) is eveneens in deze reactie meegenomen.

De door u gestelde vragen – 5 in totaal – zijn door de onderzoeker beantwoord. Voor de antwoorden verwijzen wij naar bijgevoegde brief van [REDACTED]

De bijlagen waar uw vragen/opmerkingen betrekking op hadden, zijn gecorrigeerd en worden eveneens meegestuurd (bijlage 2,3 en 5).

Verder heeft u de vragen, genoemd in uw brief van 11 januari jl., ook per mail aan de DEC gezonden om de DEC in de gelegenheid te stellen informatie toe te voegen. Daarnaast heeft u op 12 januari jl. de DEC een specifieke vraag voorgelegd.

Voor de beantwoording van deze specifieke vraag aan de DEC verwijzen wij naar bijgevoegd antwoord van de DEC.

Naar aanleiding van de antwoorden van de onderzoeker (zie brief van [REDACTED] op de door de CCD gestelde vragen, doet de DEC nog de volgende aanvulling:

N.a.v. vraag 3 (*"In bijlagen 8 en 9 beschrijft u veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit in cavia's en muizen. Uw instelling heeft reeds een vergunning voor dit veiligheidsonderzoek onder aanvraagnummer AVD32600201553. Kunt u aangeven hoe deze aanvragen in relatie tot elkaar staan?"*) en het antwoord van de onderzoeker [REDACTED]

[REDACTED] *Vergunning AVD32600201553 betreft een vergunning voor Intravacc, een andere instelling aanwezig op dezelfde locatie als [REDACTED] vallende onder AVD326002015328 en AVD32600201553 zijn als zodanig niet aan elkaar gerelateerd."*) merkt de DEC op dat er geen sprake is van duplicatie; het is uitgesloten dat beide organisaties dezelfde batches onderzoeken zonder dat van elkaar te weten.

Wij hopen dat al uw vragen hiermee beantwoord zijn.

Met vriendelijk groet,

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
Postbus 450
3720 AL Bilthoven
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
[REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Bilthoven, 21 januari 2016

Betreft: Reactie op brief van 11 januari 2016 inzake aanvullende vragen project met aanvraagnummer
AVD 32600 2015 **358**

Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven,

Hierbij onze reactie op uw brief van 11 januari 2016, gericht aan de Vergunninghouder en in cc aan de verantwoordelijk onderzoeker, waarin u verzoekt om aanvullende informatie inzake project AVD 32600 2015 358 (LET OP: In uw brief worden 2 aanvraagnummers genoemd; in de ontvangstbevestiging van 24 december 2015 wordt nr. 358 aangegeven, dus we gaan er van uit dat dit het juiste nummer is). De beantwoording van de nagestuurde aanvullende vraag (uw per mail van 12 januari jl.) is eveneens in deze reactie meegenomen.

De door u gestelde vragen – 5 in totaal - zijn door de onderzoeker beantwoord. Voor de antwoorden verwijzen wij naar bijgevoegde brief van [REDACTED]

De bijlagen waar uw vragen/opmerkingen betrekking op hadden, zijn gecorrigeerd en worden eveneens meegestuurd (bijlage 2,3 en 5).

Verder heeft u de vragen, genoemd in uw brief van 11 januari jl., ook per mail aan de DEC gezonden om de DEC in de gelegenheid te stellen informatie toe te voegen. Daarnaast heeft u op 12 januari jl. de DEC een specifieke vraag voorgelegd.

Voor de beantwoording van deze specifieke vraag aan de DEC verwijzen wij naar bijgevoegd antwoord van de DEC.

Naar aanleiding van de antwoorden van de onderzoeker (zie brief van [REDACTED] op de door de CCD gestelde vragen, doet de DEC nog de volgende aanvulling:

N.a.v. vraag 3 ("In bijlagen 8 en 9 beschrijft u veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit in cavia's en muizen. Uw instelling heeft reeds een vergunning voor dit veiligheidsonderzoek onder aanvraagnummer AVD32600201553. Kunt u aangeven hoe deze aanvragen in relatie tot elkaar staan?") en het antwoord van de onderzoeker [REDACTED]

[REDACTED] Vergunning AVD32600201553 betreft een vergunning voor Intravacc, een andere instelling aanwezig op dezelfde locatie als [REDACTED] Veiligheidsonderzoek vallende onder AVD326002015328 en AVD32600201553 zijn als zodanig niet aan elkaar gerelateerd.") merkt de DEC op dat er geen sprake is van duplicatie; het is uitgesloten dat beide organisaties dezelfde batches onderzoeken zonder dat van elkaar te weten.

Wij hopen dat al uw vragen hiermee beantwoord zijn.

Met vriendelijk groet,

[REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven / CCD
Postbus 20410
2500 EK Den Haag

Datum 14 januari 2016
Betreft Aanvulling betreffende aanvraag AVD326002015328

L.S.

Bijgaand een reactie op de door de CCD gestelde vragen betreffende projectaanvraag AVD326002015328.

- 1) In bijlage 2 onder vraag D schrijft u dat narcose wordt toegepast bij i.c. injectie. Deze zin lijkt niet van toepassing op deze bijlage. Kunt u dit bevestigen?**

Dit kunnen wij bevestigen. Tijdens het splitsen van de bijlagen voor dit proefdierexperiment op advies van de DEC zijn niet alle gegevens juist verwerkt. De betreffende bijlage is hierop aangepast.

- 2) In bijlage 3 onder vraag B schrijft u in de laatste 2 zinnen over moederdieren. Deze zinnen lijken niet van toepassing op deze bijlage. Kunt u dit bevestigen?**

Idem vraag 1.

- 3) In bijlagen 8 en 9 beschrijft u veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit in cavia's en muizen. Uw instelling heeft reeds een vergunning voor dit veiligheidsonderzoek onder aanvraagnummer AVD32600201553. Kunt u aangeven hoe deze aanvragen in relatie tot elkaar staan?**

Het veiligheidsonderzoek vallende onder de vergunning AVD32600201553 is niet van toepassing voor ons [REDACTED] Vergunning AVD32600201553 betreft een vergunning voor Intravacc, een andere instelling aanwezig op dezelfde locatie als [REDACTED] Veiligheidsonderzoek vallende onder AVD326002015328 en AVD32600201553 zijn als zodanig niet aan elkaar gerelateerd.

- 4) In bijlagen 8 en 9 schrijft u onder vraag D dat "Daarnaast zal deze dierproef sequentieel worden ingezet". Wij maken hieruit op dat een studie naar abnormale toxiciteit in cavia's alleen zal worden ingezet wanneer de studie naar abnormale toxiciteit in muizen geen negatieve effecten laat zien. Kunt u dit bevestigen?**

Ja, dit kunnen wij bevestigen. In het kader van verfijning en eventueel vermindering hebben wij in overleg met de IvD besloten om deze test sequentieel in te zetten.

5) In navolging van de e-mail die ik u gisteren heb gezonden, wil ik u ook nog verzoeken om, voor de volledigheid, in bijlage 5 vraag L in te vullen.

Wij verzoeken de CCD om in betreffende bijlage, onder de vraag "Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?" het vakje "ja" aan te kruisen.

Hopende met deze toelichting uw vragen naar tevredenheid te kunnen hebben beantwoord.

Met vriendelijke groet,

[Redacted signature]



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 32600

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Intravacc

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
2	Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED]

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek op vreemde agentia, conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) voor de [REDACTED] Working Cell Bank (WCB) t.b.v. de productie van [REDACTED]. Zie Ph.Eur. paragraaf 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccins for human use (Working Cell Bank). Voor elk nieuw geproduceerde WCB dient dit onderzoek uitgevoerd te worden. Het veiligheidsonderzoek zoals beschreven in de Ph. Eur. bestaat uit 3 aparte *in vivo* testen, namelijk een veiligheidstest in volwassen muizen, een veiligheidstest in muizenpups en een onderzoek op aanwezigheid van LCM in volwassen muizen. Deze *in vivo* testen worden in 3 aparte bijlages toegelicht.

In deze bijlage wordt de tweede test beschreven waarbij 10 muizenpups worden geïnjecteerd met één vaste concentratie [REDACTED]-cellen afkomstig van de WCB.

Gedurende dit experiment, welke 4 weken duurt, worden de dieren op welzijn geobserveerd en in totaal 4 keer gewogen. Als het welzijn van de dieren niet aangetast wordt (de dieren vertonen geen algehele malaise, immobiliteit of gewichtsverlies) dan wordt de WCB veilig bevonden (vrij van vreemde agentia) en kan deze worden vrijgegeven.

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.

Test nr. 2: Veiligheidsonderzoek op de [REDACTED] Working Cell Bank in muizenpups.

De proef wordt uitgevoerd met 2 nesten muizenpups, deze muizenpups moeten jonger dan 24 uur zijn. In totaal zijn er 10 muizenpups nodig. Voor het verkrijgen van deze 2 nesten pups worden 2 drachtige moeders gebruikt. De moederdieren maken geen deel uit van de proef en ondergaan geen biotechnische handelingen. De moederdieren zijn nog steeds "proefdieren", maar ze worden niet meegerekend in de "dierproef". De muizenpups worden op dag 0 subcutaan ingespoten met 10^7 levensvatbare [REDACTED]-cellen (WCB) in een volume van 0,1 ml. Vervolgens worden de dieren 28 dagen geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Gedurende het onderzoek worden de gehele nesten wekelijks gewogen. Muizen die ziekteverschijnselen vertonen, afnemen in gewicht of zijn doodgegaan, worden pathologisch onderzocht. De dierproef is valide wanneer minimaal 80% van de dieren de test overleefd. De dierproef wordt invalide verklaard wanneer meer dan 20% van de dieren sterven tijdens de proef, mits deze dieren niet ten gevolge van vreemde agentia zijn gestorven. De WCB wordt vrij bevonden van vreemde agentia als er geen bewijs is van de aanwezigheid van vreemde agentia (d.w.z. wanneer de dieren gedurende de dierproef (28 dagen) geen ongeriefsverschijnselen vertonen en vanuit pathologisch onderzoek geen bewijs is voor de aanwezigheid van vreemde agentia). De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB.

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

Per test worden 10 muizenpups gebruikt (wettelijk voorgeschreven volgens EP). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Voor dit veiligheidsonderzoek in muizenpups zijn 2 drachtige moeders nodig voor het verkrijgen van 10 muizenpups (2 nesten). Er is geen voorkeur voor het geslacht.

Voor het testen van één WCB zijn 10 muizenpups nodig. Voor de komende [REDACTED] zijn er [REDACTED] WCB producties gepland en komt het totale gebruik op [REDACTED] proefdieren voor deze veiligheidstest. De moederdieren worden niet mee genomen in deze berekening. Deze dieren maken geen deel uit van het experiment, aangezien er geen handelingen op deze moederdieren worden uitgevoerd. Wel zijn zij essentieel voor deze dierproef. Zij verzorgen de pups gedurende de vier weken dat dit experiment duurt. Zonder de moederdieren zullen de pups vroegtijdig sterven.

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.

Veiligheidsonderzoek voor WCB middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Europese Farmacopee §5.2.3 en is opgenomen in het registratiedossier. Voor test nr. 2 (muizenpups) is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Dieren die duidelijke verschijnselen vertonen van ongerief, dienen voortijdig te worden geëuthanaseerd om onnodig lijden te voorkomen. Vervolgens zullen deze dieren pathologisch worden onderzocht op afwijkingen, zodat de oorzaak achterhaald kan worden. Als het te testen WCB de oorzaak is dan zal de WCB niet worden vrijgegeven voor vaccin productie.

Als verfijning voor het ongerief van de moederdieren worden alleen de pups weggehaald die worden ingespoten met de [REDACTED]-cellen. De overige pups blijven bij de moeder tot de ingespoten pups zijn teruggeplaatst. Bij een groepsgrootte van 5 dieren of minder, blijft er minimaal 1 pup bij de moeder liggen. Deze wordt ingespoten nadat de reeds ingespoten pups bij de moeder zijn terug geplaatst. Dit minimaliseert het ongerief dat het moederdier ondervindt. De eventueel overtollige pups zullen daarna geen deel meer uitmaken van het experiment en geëuthanaseerd worden. Daarnaast zal het veiligheidsonderzoek van de WCB deels sequentieel ingezet worden, waarbij de meest kwetsbare groep, de test met de muizenpups (deze bijlage), als eerste wordt gestart voor het testen van de WCB. Wanneer deze muizenpups na 1 week nog in leven zijn, zullen de overige onderdelen van het veiligheidsonderzoek (test nr. 1 & 3, zie hiervoor betreffende bijlage) gestart worden.

Het subcutaan injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die mogelijk fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Uit historische data blijkt dat vreemde agentia niet voorkomen in de door [REDACTED] geproduceerde WCB's. De kans dat de dieren ongerief zullen ondervinden als gevolg van vreemde agentia is hierdoor minimaal. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef.

Deze test wordt regulier uitgevoerd om de veiligheid te bepalen van WCB die gebruikt worden voor de productie van vaccins. Een vermindering van het aantal dieren per te testen WCB is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor, dat voor dit onderdeel (test nr. 2) er minimaal 10 dieren gebruikt worden om te bepalen of de WCB vrij is van vreemde agentia..

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.

Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elke nieuw geproduceerde WCB de veiligheid te bepalen middels een dierproef. De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB. In principe worden er geen herhalingen uitgevoerd.

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 > Anesthesie en analgesie worden niet toegepast bij een subcutane injectie, het ongerief is voor deze handeling is laag.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Indien er vreemde agentia in het vaccin aanwezig zijn kunnen de dieren als gevolg hiervan ziek worden (en dus ongerief ondervinden). Dit is echter niet waarschijnlijk op basis van historische data.

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

Nvt

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.

Voor test nr. 2 (test in muizenpups) is er sprake van licht ongerief.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met de WCB [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden, aangezien de muizen geïnjecteerd zijn met biologische agentia. Dit kan invloed hebben op de resultaten wanneer deze dieren voor een andere dierproef gebruikt worden. Aan het einde van de dierproef worden alle dieren om deze reden geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 32600
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Intravacc
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 3 | Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED] (Onderzoek naar LCM) |

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.

Dit document beschrijft het veiligheidsonderzoek onderzoek op vreemde agentia, conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur) voor de [REDACTED] Working Cell Bank (WCB) t.b.v. de productie van [REDACTED] Zie Ph.Eur. paragraaf 5.2.3 Cell substrates for the production of vaccins for human use (Working Cell Bank). Voor elk nieuw geproduceerde WCB dient dit onderzoek uitgevoerd te worden. Het veiligheidsonderzoek zoals beschreven in de Ph. Eur. bestaat uit 3 aparte *in vivo* testen; namelijk een veiligheidstest in volwassen muizen, een veiligheidstest in muizenpups en een onderzoek op aanwezigheid van LCM in volwassen muizen. Deze *in vivo* testen worden in 3 aparte bijlages toegelicht.

In deze bijlage wordt test nr. 3 beschreven waarbij 10 volwassen muizen worden geïnjecteerd met één vaste concentratie [REDACTED] afkomstig van de WCB.

In deze test wordt specifiek getest op de aanwezigheid van lymfocytische choriomeningitis (LCM)veroorzakende virussen. Gedurende dit experiment, welke 4 weken duurt, worden de dieren op welzijn geobserveerd en in totaal 4 keer gewogen. Als het welzijn van de dieren niet aangetast wordt (de dieren vertonen geen algehele malaise, immobiliteit of gewichtsverlies) dan wordt de WCB veilig bevonden (vrij van LCM veroorzakende virussen) en kan deze worden vrijgegeven.

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.

Test nr. 3: Veiligheidsonderzoek voor de Working Cell Bank op afwezigheid LCM in volwassen muizen.

De proef wordt uitgevoerd met in totaal 10 volwassen muizen (9-12 weken). Voordat de test start dienen de dieren individueel gewogen en gemerkt te worden. Op dag 0 worden de dieren intracerebraal ingespoten worden met 10^8 [REDACTED] (WCB) in een volume van 10 µl, waarna ze 28 dagen lang geobserveerd worden op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Gedurende het onderzoek worden de dieren wekelijks gewogen. Wanneer de dieren na 28 dagen geen ongeriefsverschijnselen vertonen kan worden aangenomen dat de geteste WCB vrij is van LCM. Muizen die ziekteverschijnselen vertonen, afnemen in gewicht of zijn doodgegaan, worden pathologisch onderzocht. De dierproef wordt valide verklaard wanneer meer dan 80% van de dieren de proef overleefd. De dierproef wordt invalide verklaard wanneer meer dan 20% van de dieren sterven tijdens de proef, mits deze dieren niet ten gevolge van LCM zijn gestorven. De WCB wordt vrij bevonden van LCM als er geen bewijs is van de aanwezigheid van LCM (d.w.z. wanneer de dieren in de 28 dagen geen ongeriefsverschijnselen vertonen en vanuit pathologisch onderzoek geen bewijs is LCM). De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er LCM aanwezig is WCB.

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

Per test worden 10 dieren gebruikt, (wettelijk voorgeschreven volgens EP). Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproef worden muizen gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft voor deze test muizen met een leeftijdsrange van 9-12 weken bij aanvang van de test. Er is voor deze test geen voorkeur voor het geslacht van de dieren zolang de dieren maar van 1 geslacht zijn bij het starten van de test. Voor het testen van één WCB zijn 10 dieren nodig. Voor de komende 5 jaar (duur van het project) zijn er [REDACTED] WCB producties gepland en komt het totale gebruik op 40 proefdieren voor deze veiligheidstest.

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.

Veiligheidsonderzoek voor WCB middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de Europese Farmacopee §5.2.3 en is opgenomen in het registratiedossier.

Voor test nr. 3 (onderzoek op LCM) is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Daar waar het gaat om het testen op specifieke virussen is het overstappen naar *in vitro* testen (bijv. PCR) een mogelijkheid, mits er een gevalideerde methode voorhanden is met geschikte gevoeligheid en gegarandeerde specificiteit, welke erkend wordt door registratieautoriteiten. Echter omdat een LCM test m.b.v. PCR afwijkt van de Ph.Eur zal validatieonderzoek nodig zijn. [REDACTED] voert deze test sporadisch uit, maximaal [REDACTED] maal [REDACTED]. Het opzetten van een gedegen validatieonderzoek voor het ontwikkelen van een *in vitro* alternatief, zoals bovengenoemde PCR, zonder dat hiermee extra dierproeven nodig zijn is onmogelijk. Wel zal [REDACTED] in gesprek blijven met overige betrokken onderzoeksinstanties en het EDQM om op de hoogte te blijven omtrent de ontwikkelingen van alternatieven voor het aantonen van vreemde virussen in cell banks. Daarnaast is gewenst dat een dergelijk alternatief gevalideerd wordt op Europees niveau. [REDACTED] zal zich hiervoor wel open stellen en deelnemen aan bijvoorbeeld de hiervoor benodigde ringstudies. Op het gebied van verfijning worden de volgende maatregelen toegepast: Voor de huisvesting wordt er kooiverrijking toegepast gedurende de hele dierproef (4 weken). Daarnaast zal het veiligheidsonderzoek van de WCB deels sequentieel ingezet worden, waarbij de meest kwetsbare groep, de test met de muizenpups (test nr. 2), als eerste wordt gestart voor het testen van de WCB. Wanneer deze muizenpups na 1 week nog in leven zijn, zullen de overige onderdelen van het veiligheidsonderzoek (test nr. 1 & 3) gestart worden.

Het intracerebraal injecteren + euthanaseren (CO₂ / O₂) van de dieren zijn handelingen die mogelijk fysiek ongerief veroorzaken bij de dieren. Uit historische data blijkt dat vreemde agentia niet voor te komen in de door [REDACTED] geproduceerde WCB's. De kans dat de dieren ongerief zullen ondervinden als gevolg van vreemde agentia is hierdoor minimaal. Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef. Daarnaast wordt er narcose wordt toegepast bij de intracerebrale injectie (om het ongerief te verlagen).

Deze test wordt regulier uitgevoerd om de veiligheid te bepalen van WCB die gebruikt worden voor de productie van vaccins. Een vermindering van het aantal dieren per te testen WCB is niet mogelijk. Wet- en regelgeving schrijven voor, dat voor dit onderdeel (test nr. 3) er minimaal 10 dieren gebruikt worden om te bepalen of de WCB vrij is van LCM. Een vermindering van dit aantal dieren zal leiden tot invalide testen en dus herhaling van de diertest.

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.

Het injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef. Tevens wordt narcose toegepast bij i.c. injectie om het ongerief te verlagen.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elke nieuw geproduceerde WCB de veiligheid te bepalen middels een dierproef. De WCB wordt niet vrij gegeven als ongeriefsverschijnselen of pathologisch onderzoek aantonen dat er vreemde agentia aanwezig zijn in de WCB. In principe worden er geen herhalingen uitgevoerd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☒ Ja, i.c. toediening onder narcose i.v.m. optreden pijn.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Indien er vreemde agentia in het vaccin aanwezig zijn kunnen de dieren als gevolg hiervan ziek worden (en dus ongerief ondervinden). Dit is echter niet waarschijnlijk op basis van historische data.

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

Nvt

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.

Voor test nr. 3 (test in volwassen muizen, onderzoek naar LCM) is er sprake van matig ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na injectie met de WCB [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden, aangezien de muizen geïnjecteerd zijn met biologische agentia. Dit kan invloed hebben op de resultaten wanneer deze dieren voor een andere dierproef gebruikt worden. Aan het einde van de dierproef worden alle dieren om deze reden geëuthanaseerd.

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 32600

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Intravacc

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
5	Veiligheidsonderzoek op [redacted] en [redacted]

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.

Dit document beschrijft de veiligheidsonderzoeken van het tetanus [redacted] en het [redacted] conform wet- en regelgeving van de Europese Farmacopee (Ph.Eur), zie Ph.Eur. [redacted] (Dit document beschrijft [redacted] veiligheidstesten betreffende het [redacted] vaccin). [redacted] produceert zowel tetanus toxoid als halffabricaat (tussen product) en het tetanus vaccin (eind product). Tevens heeft [redacted] klanten die het tetanus toxoid als product afnemen bijv. voor het formuleren van veterinaire vaccins. Om deze reden moeten beide producten gecontroleerd en vrijgegeven worden betreffende hun veiligheid (afwezigheid van [redacted]).

Test 1 en 2 betreffen testen die worden uitgevoerd op het [REDACTED] test 3 betreft een test welke uitgevoerd wordt op het [REDACTED] vaccin als eindproduct. Hiervoor worden 3 verschillende dierexperimenten gebruikt.

Test 1: Veiligheidsbepaling van het [REDACTED]

In deze test wordt onderzocht of het onschadelijke [REDACTED] geheel [REDACTED] is en dus vrij is van het [REDACTED]. In deze test worden dieren geïnjecteerd met 1ml van één vaste concentratie van het te [REDACTED]. Gedurende 3 weken worden alle dieren geobserveerd op welzijn. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd. Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het formuleren van het [REDACTED] zowel voor humaan als veterinair gebruik.

Test 2: Veiligheidsbepaling [REDACTED]

In deze test wordt onderzocht [REDACTED]

[REDACTED] voor een periode van 6 weken. Na deze zes weken worden 2 groepen dieren (controle en test groep) geïnjecteerd met [REDACTED] van het te testen [REDACTED]. Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd. Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het formuleren van het [REDACTED] zowel voor humaan als veterinair gebruik.

Test 3: Veiligheidsbepaling van [REDACTED]

In deze test wordt onderzocht of het [REDACTED] vrij is van het [REDACTED]. Het [REDACTED] vaccin is geformuleerd vanuit het [REDACTED]. De matrix van het [REDACTED] is compleet anders dan dat van het [REDACTED].

Deze veranderingen kunnen van invloed zijn op de veiligheid van het [REDACTED]. De dieren worden geïnjecteerd met 1 concentratie van het te testen [REDACTED] vaccin [REDACTED]. Gedurende dit experiment worden de dieren op welzijn geobserveerd en worden ze wekelijks gewogen (gewichtstoe- of afname is een meetbare parameter van het welzijn van de dieren). Als de dieren gedurende de hele proef geen [REDACTED] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [REDACTED] vaccin aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor humaan gebruik.

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.

Test 1: Veiligheidsbepaling van het [REDACTED]

Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (d.m.v. kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week te tijd om te acclimatiseren. De test bestaat uit één groep van 5 vrouwelijke cavia's. Het startgewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 (start van experiment) worden de dieren individueel subcutaan geïnjecteerd met [REDACTED] van het te testen [REDACTED]. Gedurende

3 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen. Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [redacted] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het [redacted] vaccin, zowel voor humaan als veterinair gebruik.

Test 2: Veiligheidsbepaling [redacted]

In deze test wordt het [redacted] opgesplitst in 2 samples (controle sample en test sample) met elk hun eigen voorbehandeling. De *in vivo* test bestaat uit twee groepen van elk 5 vrouwelijke cavia's. Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (d.m.v. kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week te tijd om te acclimatiseren. Het start gewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 van de diertest wordt groep 1 individueel subcutaan geïnjecteerd met [redacted] van het controle sample en de test groep individueel subcutaan geïmmuniseerd met [redacted] van het test sample, zoals voorgeschreven in de Ph.Eur.

Gedurende 3 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen. Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen [redacted] gerelateerde ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het tetanus toxoïd aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor het [redacted] vaccin, zowel voor humaan als veterinair gebruik.

Test 3: Veiligheidsbepaling [redacted]

Op de dag van aankomst worden de dieren gewogen en gemerkt (d.m.v. kleuring). Daarna krijgen de dieren minimaal 1 week te tijd om te acclimatiseren. De test bestaat uit één groep van 5 vrouwelijke cavia's. Het startgewicht van de cavia's ligt tussen de 250-350 gram. Op dag 0 worden de dieren individueel subcutaan geïnjecteerd met [redacted] de humane dosis van het te testen vaccin [redacted]. Gedurende 3 weken worden alle dieren geobserveerd op verschijnselen van algehele malaise en ongerief. Tevens worden de dieren wekelijks gewogen. Aan het einde van de dierproef worden de dieren geëuthanaseerd (KR gevolgd door Pentobarbital). Als de dieren gedurende de hele proef geen [redacted] ziekteverschijnselen vertonen, er geen gewichtsverlies geconstateerd wordt en er geen dieren sterven voldoet het [redacted] aan de veiligheidseisen en kan het worden vrijgegeven voor humaan gebruik.

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

Deze bijlage beschrijft 3 testen. Per te testen sample zijn er voor **test 1** vijf cavia's, voor **test 2** tien cavia's en voor **test 3** vijf cavia's nodig. Deze aantallen worden wettelijk voorgeschreven volgens de Ph. Eur. Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor deze dierproeven worden cavia's gebruikt afkomstig van binnenlands /buitenlands geregistreerde fok. Het betreft cavia's van 1 sexe die tussen de 250-350 gram wegen bij aanvang van de drie testen..

Per te testen [redacted]

Er worden circa [redacted] testen ingezet binnen een periode van [redacted]

Dit brengt het totaal gebruik aan proefdieren op [redacted]

Per te testen [redacted] zijn [redacted] dieren nodig (**test 3**). [redacted] voor een periode van [redacted]
[redacted] komt dit neer op [redacted] dieren brengt het totaal gebruik aan proefdieren op [redacted]

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.

Veiligheidsonderzoeken [redacted]

[redacted] Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Momenteel neemt [redacted] deel aan een ringstudy om een *in vitro* alternatief te ontwikkelen

[redacted] Er wordt niet verwacht dat er binnen 5 jaar een volwaardig alternatief goedgekeurd is door EDQM. Mocht dit wel het geval zijn, zullen wij kijken naar de mogelijkheden om deze te implementeren.

Het veiligheidsonderzoek voor [redacted] middels een *in vivo* experiment wordt voorgeschreven door de [redacted] Er is nog geen geaccepteerd alternatief voorhanden. Het is nog onduidelijk of het hierboven beschreven alternatief ook toepasbaar is op [redacted] vaccins. [redacted]

Het verminderen van het aantal dieren per dier test is voor alle diertesten niet mogelijk. De aantallen worden per diertest voor geschreven door de Ph.Eur. Hiervan afwijken, leidt tot invalide testen. De producten [redacted] kunnen dan onmogelijk worden vrijgegeven voor vaccin productie of vaccin gebruik (zowel humane als veterinaire doeleinden).

Op het gebied van verfijning wordt al het mogelijke gedaan. Bij alle drie de testen wordt gedurende de hele dierproef (3 weken) kooiverrijking toegepast. Het subcutaan injecteren vindt vanwege het volume plaats in de nek en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief veroorzaken bij de

dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Dit beperkt het ongerief dat de dieren ondervinden.

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.

Deze testen wordt regulier uitgevoerd voor het veilig verklaren van [REDACTED] Dit leidt tot vrijgifte van [REDACTED] voor vaccin productie en vrijgifte [REDACTED] Het subcutaan injecteren en het euthanaseren van de dieren zijn handelingen welke mogelijk fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren wordt door getraind en bekwaam personeel uitgevoerd. Op deze manier worden pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt.

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.

Wettelijk is het verplicht om van elk nieuw geproduceerde [REDACTED] vaccin de veiligheid te bepalen middels deze dierproeven.

Daarnaast worden op [REDACTED] vaccins als eindproduct ook stabiliteitsstudies uitgevoerd. Een goedgekeurd en vrijgegeven [REDACTED] hoeft niet opnieuw getest te worden. Wanneer meer dan 1 cavia sterft tijdens de observatieperiode voor test 1, 2 of 3, door een a-specifieke oorzaak mag de test eenmalig herhaald worden. Wanneer tijdens deze herhaling meer dan 1 dier sterft, zal [REDACTED] vaccin afgekeurd worden.

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.

☐ Já

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Nvt

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

Nvt

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongeriefsclassificatie voor alle dierproeven is 'licht'. Het subcutaan injecteren veroorzaakt ongerief bij de dieren. De euthanasie methode wordt uitgevoerd onder anesthesie (Ketamine + Xylazine gevolgt door Pentobarbital). Dit veroorzaakt licht ongerief.

Er bestaat een kleine kans dat er [REDACTED] aanwezig zijn in het [REDACTED] als dit het geval is zullen de dieren ziek worden en valt de ongeriefsclassificatie hoger uit. Het is zeer onwaarschijnlijk dat dit gebeurt, dit is namelijk nog niet eerder voorgekomen in voorgaande testen.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na immunisatie met [REDACTED] zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. Om deze reden worden alle dieren aan het einde van de dierproef geëuthanaseerd.

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

Beste leden van de CCD,

In uw brief aan [REDACTED] PD Alt/Intravacc, in kopie aan de onderzoeker gericht, vraagt u om een reactie op de door u voorgenomen voorwaarde bij projectaanvraag AVD 32600 2015 358, nl. het alternerend gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren.

De onderzoeker heeft in een concept-reactie aan de IvD hierop aangegeven, dat er geen dringende redenen zijn om niet aan dit verzoek tegemoet te komen.

In u bovengenoemde brief heeft u eveneens verzocht om een aanvullend advies van de DEC inzake de door u voorgenomen voorwaarde. Als reden voor uw voorgenomen voorwaarde geeft u aan dat u er naar streeft om het aantal in voorraad gedode dieren te minimaliseren.

Naar aanleiding van u verzoek heeft de IvD contact gehad met de leverancier van de dieren. De leverancier heeft laten weten dat zij op basis van de vraag tot een bepaalde fok-strategie komen. Dit houdt in dat voor sommige soorten, een groot deel van de vrouwelijke dieren in een vroeg stadium (voor speenleeftijd) worden geëuthanaseerd, voor andere soorten gebeurt dit met de mannelijke dieren. Van sommige soorten worden ongeveer evenveel vrouwelijke als mannelijke dieren afgenomen (en worden er dus geen dieren in een vroeg stadium geëuthanaseerd).

De DEC is dan ook van mening dat de voorgenomen voorwaarde om evenveel mannelijke als vrouwelijke dieren te gebruiken, niet per definitie leidt tot het terugdringen van het aantal in voorraad gedode dieren. Dit is diersoortafhankelijk. Voor sommige diersoorten kan juist het gebruik van één geslacht een optimale besparing opleveren.

De DEC stelt voor dat de onderzoeker samen met de IvD contact opneemt met de leverancier, om een zo optimaal mogelijke strategie uit te zetten, waardoor het aantal in voorraad gedode dieren zoveel mogelijk wordt beperkt. De IvD kan hier toezicht op houden.

De onderzoeker, de IvD en de DEC onderschrijven allen dit voorstel.

Graag zien wij uw reactie tegemoet.

Met vriendelijke groet,

DEC Alt



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

InTraVacc

Postbus 450
3720 AL Bilthoven

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
AVD326002015358

Uw referentie

Datum **25 FEB. 2016**
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen
1

Geachte [REDACTED]

Op 23 december 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct" met aanvraagnummer AVD326002015358. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 21 januari 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld na vragen van de CCD, u heeft de bijlagen dierproeven 3.4.4.2, 3.4.4.3 en 3.4.4.5 aangepast naar aanleiding van de vragen. Een vraag betrof een mogelijke overlap tussen deze projectaanvraag en AVD32600201553 voor wat betreft het veiligheidsonderzoek naar abnormale toxiciteit. In uw antwoord geeft u aan dat beide aanvragen geen relatie tot elkaar hebben omdat het aanvragen door twee verschillende bedrijven betreft, namelijk InTraVacc en [REDACTED]. Echter, beide aanvragen worden door de instellingsvergunninghouder van InTraVacc onder nummer 32600 ingediend en derhalve kan dit niet anders gezien worden dan een risico op herhaling van het veiligheidsonderzoek naar abnormale toxiciteit.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De eerste twee voorwaarden zijn project specifieke voorwaarden. De voorwaarde betreffende gebruik van beide geslachten is gesteld om het aantal dieren in voorraad gedood zo klein mogelijk te houden. U heeft aangegeven in uw aanvraag dieren van beide geslachten in te kunnen zetten. De tweede project specifieke voorwaarde betreft de mogelijke overlap van projecten binnen de instelling. De algemene voorwaarde wordt gesteld aan meerjarige projecten om te voldoen aan datgene wat voortvloeit uit artikel 10a van de wet.

U kunt met uw project "Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct" starten. De vergunning wordt afgegeven van 25 februari 2016 tot en met 1 januari 2021. De startdatum wijkt af van uw aanvraag omdat deze in het verleden ligt. Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC ALT gevoegd. Dit advies is opgesteld op 30 november 2015. Op 12 januari 2016 hebben wij u een vraag gesteld over de ongeriefclassificatie. Deze vraag heeft u op 22 januari 2016 beantwoord. Op 2 februari 2016 hebben wij u om aanvullend advies gevraagd vanwege het stellen van een specifieke voorwaarde aan de vergunning. U heeft op 10 februari 2016 aanvullend advies gegeven. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet. Wij kunnen ons grotendeels vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie grotendeels over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering maar stellen aanvullend de voorwaarde betreffende het evenredig inzetten van beide geslachten.

Op 2 februari 2016 is het voornemen om aan dit project specifieke voorwaarde te verbinden aan u voorgelegd omdat deze specifieke voorwaarde mogelijk de uitvoering van uw project beïnvloed. Deze voorwaarde betreft het alternerend inzetten van beide geslachten dieren in de bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.3, 3.4.4.5, 3.4.4.7, 3.4.4.8 en 3.4.4.9; zodat aan het einde van de looptijd van het project de geslachtsverhouding op 50/50 uitkomt.

Wij zien na de aanvullende correspondentie met de DEC en IvD geen aanleiding om de voorwaarde te herzien. U heeft in een reactie aan de Instantie voor Dierenwelzijn aangegeven dat er geen dringende redenen zijn om niet aan deze voorwaarde te kunnen voldoen.

In het aanvullend advies van de DEC wordt voorgesteld dat de onderzoeker samen met de IvD contact opneemt met de leverancier, om een zo optimaal mogelijke strategie uit te zetten, waardoor het aantal in voorraad gedode dieren zoveel mogelijk wordt beperkt. Dit is niet mogelijk omdat dit een deel van de verantwoordelijkheden tot besluitvorming over geslachten bij de IvD neerlegt. Het is niet mogelijk om de IvD of DEC te mandateren met een dergelijke besluitvorming.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

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

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

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



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: InTraVacc
Adres: Postbus 450
Postcode en woonplaats: 3720 AL Bilthoven
Deelnemersnummer: 32600

deze projectvergunning voor het tijdvak 24 februari 2016 tot en met 1 januari 2021, voor het project "Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct" met aanvraagnummer AVD326002015358, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC ALT. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoek medewerker. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 23 december 2015;
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 21 januari 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 23 december 2015;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 30 november 2015, ontvangen op 1 december 2015; aanvullend advies ontvangen op 10 februari 2016;
 - d. De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 21 januari 2016.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Opmerking
Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED] (volwassen muizen)	Muizen (Mus musculus) / wildtype	[REDACTED]	Licht	
Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED] (zuigeling muizen)	Muizen (Mus musculus) / wild type	[REDACTED]	Licht	+ per proef 2 moederdieren die geen uitmaken van het experiment
Veiligheidsonderzoek op Working Cell Banks van [REDACTED] (Onderzoek naar LCM)	Muizen (Mus musculus) / wild type	[REDACTED]	Licht	
Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot van [REDACTED] en het [REDACTED] vaccin (Final Lot)	Cavia's (Cavia porcellus) / wild type	[REDACTED]	Matig	Alleen vrouwen ivm vechten
Veiligheidsonderzoek op [REDACTED] (halffabricaat) en [REDACTED] vaccin d.m.v. van 3 Verschillende dierexperimenten	Cavia's (Cavia porcellus) / wild type	[REDACTED]	Licht	
Veiligheidsonderzoek op [REDACTED] vaccins [REDACTED] combinatievaccin)	Cavia's (Cavia porcellus) / wild type	[REDACTED]	Licht	Alleen vrouwen ivm vechten
Veiligheidsonderzoek op Whole Cell Kinkhoest (bevattende) vaccins (Mouse Weight Gain Test)	Muizen (Mus musculus) / wild type	[REDACTED]	Licht	
Veiligheidsonderzoek op [REDACTED] experiment in muizen (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)	Muizen (Mus musculus) / wild type	[REDACTED]	Licht	

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Opmerking
Veiligheidsonderzoek op abnormale toxiciteit; cavia experiment. (bij nieuw ontwikkeld vaccin of afwijking in het productieproces)	Cavia's (Cavia porcellus) / wild type		Licht	

Voorwaarden

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

In de proeven zoals beschreven in bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.3, 3.4.4.5, 3.4.4.7, 3.4.4.8 en 3.4.4.9 zullen zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt worden, zodat aan het einde van de looptijd van het project de geslachtsverhouding op 50/50 uitkomt.

Conform de taak van de IvD zoals beschreven in artikel 14c van de wet, ziet de IvD erop toe dat er geen onnodige herhaling van onderzoek plaatsvindt.

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

Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning.

Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Einde van een dierproef

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

Datum

25 februari 2016

Onze referentieAanvraagnummer
AVD326002015358

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.

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 2 maart 2016 12:19
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: Fw: Beschikking AVD326002015358. Eén test vergeten in vergunning op te nemen?
Bijlagen: DECadvies.pdf; Beschikking AVD326002015358.pdf

Categorieën: [REDACTED]

Beste leden CCD,

Dank voor het toesturen van de beschikking voor project AVD 32600 2015 358.

Graag vragen wij uw aandacht voor het volgende.

Wij denken dat er een vergissing is gemaakt bij de opsomming van het toegekend aantal dieren per dierproef in de vergunning.

Voor "Veiligheidsonderzoek op Workingseedlot van BCG en het BCG vaccin (final lot) zijn [REDACTED] dieren toegekend en [REDACTED] gevraagd. Het lijkt er op dat alleen de dieren voor het testen van Final Seedlot zijn toegekend [REDACTED]

[REDACTED] en dat de dieren voor de testen van de Working Seedlot niet mee genomen zijn [REDACTED]

[REDACTED] De testen voor deze onderzoeken staan beschreven in bijlage 4.

Wij nemen aan dat het om een vergissing gaat en zien een nieuwe vergunning graag tegemoet.

[REDACTED]
 [REDACTED]
 Postbus 450
 3720 AL Bilthoven
 Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
 3721 MA Bilthoven
 [REDACTED]

Geachte heer, mevrouw,

Deze beschikking is ook per post verzonden.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
 Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

.....
 Bezuidenhoutseweg 73 | 2594 AC | Den Haag
 Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

De inhoud van dit bericht is alleen bestemd voor de geadresseerde en kan vertrouwelijke of persoonlijke informatie bevatten. Als u dit bericht onbedoeld heeft ontvangen verzoeken wij u het te vernietigen en de afzender te informeren. Het is niet toegestaan om een bericht dat niet voor u bestemd is te vermenigvuldigen dan wel te verspreiden. Aan dit bericht inclusief de bijlagen kunnen geen rechten ontleend worden, tenzij schriftelijk anders wordt overeengekomen. PD-ALT aanvaardt geen enkele aansprakelijkheid voor schade en/of kosten die voortvloeien uit onvolledige en/of foutieve informatie in e-mailberichten.

This message is intended for the exclusive use of the person(s) mentioned as recipient(s) and may contain personal and/or confidential information. If you have received this message in error, please notify the sender and delete this message from your system immediately. Directly or indirectly copying, disclosing, distributing, printing, publicising and/or in any way using this message or any part thereof by any means is strictly prohibited if you are not the intended recipient(s). This message and any associated attachments cannot be deemed as legally binding under any circumstances without the express written consent from PD-ALT. PD-ALT is not responsible for any loss and/or damages arising from any errors and/or omissions in its e-mail messages.





Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Intravacc

Postbus 450
3720 AL Bilthoven

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
AVD326002015358 herzien

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
-

17 MRT 2016

Datum

Betreft Herziening vergunning Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer

Op 25 februari 2016 hebben wij u ons besluit (Onze referentie: Aanvraagnummer AVD326002015358) toegezonden, waarin is besloten uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven voor het project "Bepalen veiligheid van bulkproducten voor vaccins tot en met het vaccin als eindproduct" te vergunnen. Op 2 maart 2016 heeft uw IvD ons per e-mail gewezen op een afwijking van het aantal dieren in de vergunning van het aantal aangevraagde dieren betreffende de appendix met volgnummer 4 (Veiligheidsonderzoek op de Working Seedlot van en het vaccin (Final Lot)). In de appendix met volgnummer 4 is een aantal van 1670 cavia's beschreven. In de beschikking van 25 februari 2016 is per vergissing een aantal van 1620 cavia's opgenomen.

Het betreft hier een kennelijke administratieve vergissing. De aan u verstuurd vergunning bevat dus een kennelijke verschrijving en kan gecorrigeerd worden van 1620 naar 1670 cavia's in appendix 4. Voor het overige blijft het besluit van 25 februari 2016 ongewijzigd. Deze brief dient u bij uw vergunning te voegen.

Bezwaar

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

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

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

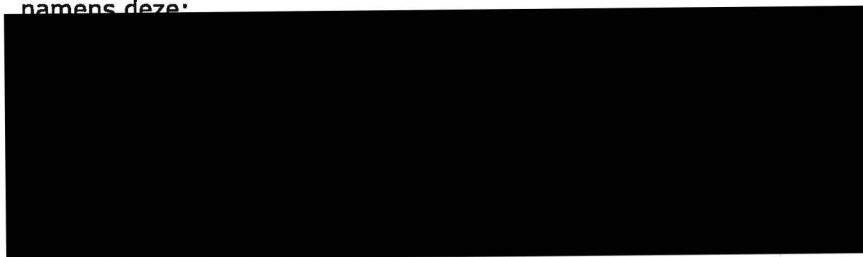
Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel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

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

Meer informatie

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

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



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