



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven *Administratieve gegevens*

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	32600
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	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>	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.	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted] <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	Regulatory and Clinical Research Scientist/Study Director (art. 9)
		Afdeling	[Redacted]
		Telefoonnummer	[Redacted]
		E-mailadres	[Redacted]
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted] <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	Research Scientist / Projectleider
		Afdeling	Research
		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 | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag |
| <input checked="" type="checkbox"/> Nee |

2 Over uw aanvraag

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

 |

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|---------------------|
| Startdatum | 0 1 _ 0 9 _ 2 0 1 5 |
| Einddatum | 0 1 _ 0 9 _ 2 0 2 0 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- | |
|---|
| Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing |
|---|
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- | |
|--|
| Testen van nieuwe vaccins op mogelijke schadelijke stoffen |
|--|
- 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 | |
| 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.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- 2 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

Datum

Handtekening



Centrale Commissie Dierproeven

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.

Het doel van Intravacc is het ontwikkelen van nieuwe of vernieuwde vaccins tot en met de eerste klinische studie. Het vacciontwikkelingstraject bestaat uit meerdere fases.

I Ontwikkeling van vaccin concept

II Ontwikkelen productieproces

III Onderzoeken van werkzaamheid en eigenschappen

IV Productie volgens good manufacturing practice (GMP)

V Bevestigen veiligheid en werkzaamheid met in vivo en in vitro testen

VI Vrijgifte testen (in vitro en in vivo)

VII Fase I klinische studie in mensen

De in vivo testen in het huidige project vallen onder de vrijgifte testen (VI). Een vaccin dat geproduceerd is voor toepassing in mensen moet eerst vrijgegeven worden op basis van vrijgifte testen die de kwaliteit en zuiverheid van het vaccin onderzoeken. Een aantal vrijgifte testen zijn wettelijk voorgeschreven. Een van deze testen is de "General safety" of "Abnormal toxicity" test. In de afzonderlijke monografen voor de verschillende vaccins (voor parenterale toediening) kan worden teruggevonden of deze test gedaan moet worden en op welke manier.

Deze niet-specifieke veiligheidstest moet op elke nieuw geproduceerde batch uitgevoerd worden. Voor vaccins moet de test zowel in muizen als in cavia's uitgevoerd worden. De procedure voor deze test staat beschreven in de Europese Pharmacopeia (EP) (Ph. Eur. 2.6.9, zie bijlage).

Voor de meeste gevestigde vaccins is de test niet meer nodig. De test is niet meer nodig als de productie methode zodanig gevalideerd is dat als het product getest zou worden het zou voldoen aan de test voor abnormale toxiciteit. Hiermee wordt bedoeld dat de abnormale toxiciteits test minstens op de eerste (meestal 10) batches van een vaccin uitgevoerd moet worden, voordat de test weggelaten kan worden. Dit staat beschreven in de 'Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008' (Zie Bijlage, pagina 11 onder General Provisions) Intravacc zal met name nieuwe vaccins produceren en/of nieuwe productiemethode voor bestaande vaccins ontwikkelen. Volgens de huidige regelgeving zal dus op elke batch voor gebruik in mensen de abnormale toxiciteits test gedaan moeten worden.

Intravacc zal drie tot vijf vaccin batches per jaar produceren voor klinische toepassing. Naar verwachting zullen in de komende 5 jaar maximaal 25 vaccin batches voor gebruik in klinische studies geproduceerd worden.

Er is momenteel wereldwijd een discussie gaande bij de regelgevers over de waarde van de Abnormale toxiciteitstest en of deze in zijn geheel verwijderd moet worden uit de Pharmacopeia's.

Uit de literatuur is gebleken dat er nog nooit een batch is afgekeurd op basis van de Abnormale toxiciteitstest. Zodra de test officieel verwijderd wordt uit een of meer pharmacopeia's (Europa, Verenigde staten, WHO, Rusland en China hebben allemaal hun eigen Pharmacopeia) zullen wij per vaccin gaan overwegen of de test nog uitgevoerd moet worden. Dit hangt af van voor welke landen het vaccin ontwikkeld wordt en wat de lokale regelgevers bepalen. Indien de Abnormale toxiciteitstest wereldwijd komt te vervallen zal ook dit projectvoorstel komen te vallen.

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?

Aantonen dat het vaccin geen verontreinigingen bevat die toxisch zijn. Het uiteindelijke doel is het vrijgeven van de specifieke vaccin batch voor klinische toepassing.

3.3 Belang

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

Aantonen van de veiligheid van een product dat aan mensen toegediend zal worden.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Per vaccin batch moeten twee testen ingezet worden volgens EP 2.6.9: 1 test in muizen en 1 test in cavia's.

Naar verwachting zullen gemiddeld vijf vaccin batches per jaar getest worden.

Dieren worden intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis van het vaccin. Vervolgens worden de dieren 7 dagen gemonitord op mogelijke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

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

- abnormale toxiciteit in muizen
- abnormale toxiciteit in cavia's

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

De studies kunnen parallel aan elkaar of sequentieel ingezet worden. Een vaccin slaagt voor de test als geen van de dieren ziekteverschijnselen vertoont. Als een van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont mag de test 1 keer herhaald worden. Het vaccin wordt afgekeurd als in de laatste test een of meer van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Abnormale toxiciteit in muizen
2	Abnormale toxiciteit in cavia's
3	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|---|
| <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="Abnormale toxiciteit in 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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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 muizen gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van hetzelfde geslacht zijn en worden ze

gehuisvest. De dieren mogen minimaal 3 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de muizen gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (max. 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistische analyse.

B. De dieren

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

Muis, eigen fok,

Geslacht: 1 geslacht (de test is met 1 geslacht gevalideerd, tevens is om praktische redenen met betrekking tot de huisvesting gekozen voor een geslacht)

Aantal: 5 per experiment. Totaal gedurende project: 125 (geschatte aantal experimenten: 25)

Gewicht: 17-22 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopei. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode (cervicale dislocatie). Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000)).

Humane eindpunten worden bereikt bij voortdurende ernstige pijn, distress of naderende dood.

Tijdens de klinische observaties zal op de volgende signalen worden gelet:

- abnormale vocalisaties;
- abnormale agressiviteit;
- abnormale lichaamshouding;
- abnormale reactie op hanteren;
- abnormale bewegingen/ voortgang;
- zelf veroorzaakt ernstig letsel;
- open wonden of huidzweren;
- ademhalingsmoeilijkheden;
- botbreuken;
- (beginnende) zweren op het hoornvlies;
- weerzin tegen (voort) bewegen;
- abnormaal uiterlijk voorkomen;
- snelle gewichtsafname of ernstige uitdroging;
- aanzienlijk bloeden;
- of iedere andere indicatie voor pijn of distress.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches. De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden, als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

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?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin wordt niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt.

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.

licht

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 van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------------------|
| 1 | Abnormale toxiciteit in cavia's |
- 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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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 cavia's gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van hetzelfde geslacht zijn en worden ze

gehuisvest. Dieren mogen minimaal 3 tot 7 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de cavia's gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (maximaal 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistische analyse.

B. De dieren

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

Cavia
Geslacht: Vrouwelijk (De test is met dit geslacht gevalideerd, tevens is uit praktische overweging in verband met huisvesting van meerdere dieren in een kooi voor het vrouwelijk geslacht gekozen)
Herkomt: Harlan-Nederland
Aantal: 2 per experiment. Totaal gedurende project: 50 (geschatte aantal experimenten: 25, 2 dieren per proef).
Gewicht: 250-350 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopeia. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode (CO2/O2).

Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000).

Humane eindpunten worden bereikt bij voortdurende ernstige pijn, distress of naderende dood.
Tijdens de klinische observaties zal op de volgende signalen worden gelet:

- abnormale vocalisaties;
- abnormale agressiviteit;
- abnormale lichaamshouding;
- abnormale reactie op hanteren;
- abnormale bewegingen/ voortgang;
- zelf veroorzaakt ernstig letsel;
- open wonden of huidzweren;
- ademhalingsmoeilijkheden;
- botbreuken;
- (beginnende) zweren op het hoornvlies;
- weerzin tegen (voort) bewegen;
- abnormaal uiterlijk voorkomen;
- snelle gewichtsafname of ernstige uitdroging;
- aanzienlijk bloeden;
- of iedere andere indicatie voor pijn of distress.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

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?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin worden niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt. Het is zeer onwaarschijnlijk dat er onzuiverheden in het vaccin zitten die ziekteverschijnselen zullen opwekken.

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 geassocieerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

licht

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 van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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



Centrale Commissie Dierproeven

Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Testen van nieuwe vaccins op mogelijke schadelijke stoffen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	vaccin, vrijgifte test, veiligheid

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven	

[

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Het doel van de testen beschreven in het project is om aan te tonen dat een vaccin dat geproduceerd is voor de kliniek geen verontreinigen bevat die de gezondheid schaden; dat het product veilig is. Deze test is wettelijk vereist en staat beschreven in de Europese Pharmacopeia (2.6.9). Deze test is onderdeel van een breed scala aan testen die de kwaliteit en veiligheid van een vaccin toetsen. Als een vaccin aan alle eisen voldoet mag het gebruikt worden in de kliniek. Intravacc heeft als doel de wereld gezondheid te verbeteren door het ontwikkelen van nieuwe vaccins tot en met de eerste klinische studies in mensen. Nieuwe vaccins zijn nodig om babies, kinderen en volwassenen te beschermen tegen infectieziekten die levensbedreigend kunnen zijn.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Bij een gunstige uitkomst van de dierstudie kan het vaccin vrijgegeven kunnen worden voor gebruik in klinische studies met gezonde vrijwilligers. Deze studies zijn essentieel voor ontwikkelen en op de markt brengen van nieuwe vaccins.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Muis, 5 per test, geschatte verbruik over 5 jaar: 125 dieren Cavia, 2 per test, geschatte verbruik over 5 jaar: 50 dieren
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Negatieve gevolgen van vaccinatie worden niet verwacht, maar in de studie worden de dieren gemonitord op mogelijke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	licht ongerief
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden gedood na de studie.

[

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De dierproeven zijn wettelijk voorgeschreven (Europese Pharmacopeia 2.6.9)

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

De dierproeven worden uitgevoerd met niet meer dieren dan volgens de wettelijk voorgeschreven procedure nodig is. De dierproeven worden alleen uitgevoerd met vaccins die voor klinische toepassing zijn geproduceerd.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De diersoorten staan beschreven in de wettelijk voorgeschreven procedure (Europese Pharmacopeia 2.6.9). De dieren worden dagelijks gescoord op klinische verschijnselen.

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

De dieren worden standaard gehuisvest met kooiverrijking.

[

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

PD Alt/Intravacc
t.a.v. [REDACTED]
Postbus 450
3720 AL BILTHOVEN

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD32600201553

Datum [24 maart 2015](#)
Betreft [Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven](#)

Geachte heer/mevrouw,

Op 16 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Abnormale toxiciteit van kandidaat-vaccin-batches voor klinische toepassing met aanvraagnummer AVD32600201553. In uw aanvraag zitten nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

De niet technische samenvatting bij uw aanvraag beschrijft een ongerief voor de dieren "matig", terwijl in de projectaanvraag een ongeriefscore "licht" wordt genoemd. Wat is correct?

Indien nodig de niet technische samenvatting hierop aanpassen.

Daarnaast wordt in de niet technische samenvatting bij uw aanvraag de naam van uw bedrijf genoemd. U zou kunnen overwegen om dit te verwijderen om de anonimiteit te waarborgen.

Indien u wijzigingen aanbrengt in de niet technische samenvatting ontvangen wij graag een aangepaste niet technische samenvatting.

Onduidelijkheden projectplan

Wij hebben nog enkele vragen bij het projectplan bij uw aanvraag.

1) Het is voor ons niet duidelijk wat voor soort vaccins getest zullen worden. Kunt u dit verder specificeren? Deze informatie is voor ons van belang om tot een goede beoordeling te komen.

2) Bij paragraaf 3.4.3 van het projectvoorstel schrijft u dat de studies parallel aan elkaar of sequentieel ingezet kunnen worden. Indien een kandidaat-vaccin-batch wordt afgekeurd op basis van de resultaten uit 1 diersoort, is testen in de andere diersoort niet meer nodig. Bij parallel inzetten van beide studies, kan dit tot

gevolg hebben dat de tweede diersoort (parallel) onnodig wordt ingezet. Hoe gaat u hiermee om?

3) In de aanvraag verwijst u naar een bijlage (Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008). Deze bijlage is echter niet mee verzonden.

4) In de beschrijvingen dierproeven beschrijft u tussentijdse monitoring van gewichtsverlies, maar u beschrijft alleen weegmomenten op dag 0 en dag 7. Hoe wordt tussentijds gewichtsverlies gemonitord?

Wij vragen u deze informatie te verduidelijken.

Opsturen binnen veertien dagen

De CCD zou graag uw aanvraag bespreken in de eerstvolgende CCD vergadering. Daarom verzoeken wij u om de gevraagde informatie uiterlijk 31 maart aan ons toe te zenden. Formeel heeft u echter 14 dagen na dagtekening van deze brief de tijd voor het toezenden van de gevraagde informatie. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De beslistermijn op uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat bovengenoemde informatie is ontvangen. Na ontvangst van uw reactie nemen wij uw aanvraag verder in behandeling. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post

Datum

24 maart 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD32600201553



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.zbo-ccd.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | | |
|----------------|---------------------|------------|---|
| Naam aanvrager | IvD ALT / Intravacc | | |
| Postcode | 3720MA | Huisnummer | 9 |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|----------------|
| Aanvraagnummer | AVD32600201553 |
|----------------|----------------|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Technical Guide |
| <input type="checkbox"/> Paragraaf 2.6.9. Abnormal Toxicity uit de Eur. Pharmacopoeia |
| <input type="checkbox"/> |

3 Ondertekening

- 3.1 Ondertekenen het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | |
|--------------|-----------------|
| Naam | [REDACTED] |
| Datum | 30 - 03 - 20 15 |
| Handtekening | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

27 maart 2015

Geachte leden van de CCD,

Bedankt voor de beoordeling van projectvoorstel AVC32600201553. Hieronder vindt u de geformuleerde vragen met daarachter ons antwoord hierop. Bijgevoegd vindt u ook de aangepaste documenten.

Met vriendelijke groet,



Niet technische samenvatting

De niet technische samenvatting bij uw aanvraag beschrijft een ongerief voor de dieren “matig”, terwijl in de projectaanvraag een ongeriefscore “licht” wordt genoemd. Wat is correct?

Indien nodig de niet technische samenvatting hierop aanpassen.

>> De niet-technische samenvatting is op dit punt aangepast en gelijk getrokken met de bijlages. Het ongerief wordt als licht ingeschat.

Daarnaast wordt in de niet technische samenvatting bij uw aanvraag de naam van uw bedrijf genoemd. U zou kunnen overwegen om dit te verwijderen om de anonimiteit te waarborgen.

>> De naam van het bedrijf is verwijderd. De tekst is aangepast van: “Intravacc heeft als doel” naar “Het ultieme doel is”

Indien u wijzigingen aanbrengt in de niet technische samenvatting ontvangen wij graag een aangepaste niet technische samenvatting.

Onduidelijkheden projectplan

Wij hebben nog enkele vragen bij het projectplan bij uw aanvraag.

1) Het is voor ons niet duidelijk wat voor soort vaccins getest zullen worden. Kunt u dit verder specificeren? Deze informatie is voor ons van belang om tot een goede beoordeling te komen.

>> Er is een specificatie toegevoegd, waaruit duidelijk wordt dat het om vaccins tegen infectieziekten gaat.

De inleiding begint nu met:

“Het doel van Intravacc is het ontwikkelen van nieuwe of vernieuwde vaccins die mensen moeten beschermen tegen infecties met virale of bacteriële pathogenen.”

2) Bij paragraaf 3.4.3 van het projectvoorstel schrijft u dat de studies parallel aan elkaar of sequentieel ingezet kunnen worden. Indien een kandidaat-vaccin-batch wordt afgekeurd op basis van de resultaten uit 1 diersoort, is testen in de andere diersoort niet meer nodig. Bij parallel inzetten van beide studies, kan dit tot gevolg hebben dat de tweede diersoort (parallel) onnodig wordt ingezet. Hoe gaat u hiermee om?

>> De zin is naar achteren verplaatst en de volgende informatie is toegevoegd:

“De studies voor de eerste drie batches van een kandidaat-vaccin worden altijd sequentieel ingezet. Dit wordt ook gedaan als er belangrijke wijzigingen in het productie proces zijn gemaakt. In dit geval wordt de tweede studie alleen ingezet als de batch goed door de eerste test is gekomen. Als drie batches goed door de abnormale toxiciteitstest gekomen zijn, kan overwogen worden om de testen parallel in te zetten.

3) In de aanvraag verwijst u naar een bijlage (Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008). Deze bijlage is echter niet mee verzonden.

>> De bijlage wordt meegezonden. Tevens is de monograaf van de EP meegezonden, waar ook naar verwezen wordt in het projectvoorstel.

4) In de beschrijvingen dierproeven beschrijft u tussentijdse monitoring van gewichtsverlies, maar u beschrijft alleen weegmomenten op dag 0 en dag 7. Hoe wordt tussentijds gewichtsverlies gemonitord?

>> De beschrijving is aangepast. Het woord ‘gewichtsverlies’ is vervangen door ‘algemene conditie’. Tussentijds gewichtsverlies wordt niet verwacht, maar is een vereist eindpunt van het experiment. Dagelijks wegen zou bovendien het welzijn van de dieren negatief beïnvloeden.



Centrale Commissie Dierproeven

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 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Het doel van Intravacc is het ontwikkelen van nieuwe of vernieuwde vaccins die mensen moeten beschermen tegen infecties met virale of bacteriële pathogenen. Intravacc richt zich op het ontwikkelen van vaccins tot en met de eerste klinische studie. Het vaccinontwikkelingstraject bestaat uit meerdere fases.

I Ontwikkeling van kandidaat-vaccin

II Ontwikkelen productieproces

III Onderzoeken van werkzaamheid en eigenschappen

IV Productie van kandidaat-vaccin volgens good manufacturing practice (GMP)

V Bevestigen veiligheid en werkzaamheid met in vivo en in vitro testen

VI Vrijgifte testen (in vitro en in vivo)

VII Fase I klinische studie in mensen

De in vivo testen in het huidige project vallen onder de vrijgifte testen (VI). Een vaccin dat geproduceerd is voor toepassing in mensen moet eerst vrijgegeven worden op basis van vrijgifte testen die de kwaliteit en zuiverheid van het vaccin onderzoeken. Een aantal vrijgifte testen zijn wettelijk voorgeschreven. Een van deze testen is de "General safety" of "Abnormal toxicity" test. In de afzonderlijke monografen voor de verschillende vaccins (voor parenterale toediening) kan worden teruggevonden of deze test gedaan moet worden en op welke manier. De test moet uitgevoerd worden op elke afzonderlijke batch van het kandidaat-vaccin dat bestemd is voor gebruik in mensen, tot bewezen is dat het gebruikte productieproces bij herhaling een veilig product oplevert.

Voor vaccins moet de test zowel in muizen als in cavia's uitgevoerd worden. De procedure voor deze test staat beschreven in de Europese Pharmacopeia (EP) (Ph. Eur. 2.6.9, zie bijlage).

Voor de meeste gevestigde vaccins is de test niet meer nodig. De test is niet meer nodig als de productie methode zodanig gevalideerd is dat als het product getest zou worden het zou voldoen aan de test voor abnormale toxiciteit. Hiermee wordt bedoeld dat de abnormale toxiciteits test minstens op de eerste (meestal 10) batches van een vaccin uitgevoerd moet worden, voordat de test weggelaten kan worden. Dit staat beschreven in de "Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008" (Zie Bijlage, pagina 11 onder General Provisions). Intravacc zal alleen batches van vaccin-kandidaten produceren en/of nieuwe productiemethode voor bestaande vaccins ontwikkelen. Omdat voor deze vaccin-kandidaten of nieuwe productieprocessen nog geen gevalideerde productie methode bestaan zal volgens de huidige regelgeving zal dus op elke batch voor gebruik in mensen de abnormale toxiciteitstest gedaan moeten worden.

We schatten in dat Intravacc in de komende 5 jaar voor 8 vaccin-kandidaten batches zal produceren voor gebruik in fase 1 en fase 2 klinische studies. Deze schatting is gebaseerd op ervaring uit het verleden, lopende projecten en vragen van externe partijen (waaronder zowel publieke als commerciële) die aanleiding kunnen geven tot nieuwe projecten. Van enkele vaccin-kandidaten zullen twee tot vier batches gemaakt worden, met bijvoorbeeld een andere dosering of andere formulering door toevoeging van een adjuvant ter stimulering van de werkzaamheid.

Er is momenteel wereldwijd een discussie gaande bij de regelgevers over de waarde van de Abnormale toxiciteitstest en of deze in zijn geheel verwijderd moet worden uit de Pharmacopeia's.

Uit de literatuur is gebleken dat er nog nooit een batch is afgekeurd op basis van de Abnormale toxiciteitstest. Zodra de test officieel verwijderd wordt uit een of meer pharmacopeia's (Europa, Verenigde staten, WHO, Rusland en China hebben allemaal hun eigen Pharmacopeia) zullen wij per vaccin gaan overwegen of de test nog uitgevoerd moet worden. Dit hangt af van voor welke landen het vaccin ontwikkeld wordt en wat de lokale regelgevers bepalen. Indien de Abnormale toxiciteitstest wereldwijd komt te vervallen zal ook dit projectvoorstel komen te vallen.

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?

Aantonen dat het vaccin verontreinigingen bevat die toxisch zijn. Het uiteindelijke doel is het vrijgeven van de specifieke vaccin batch voor klinische toepassing.

3.3 Belang

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

De "abnormale toxiciteitstest" dient er voor om met een mate van waarschijnlijkheid uit te sluiten dat de betreffende kandidaatvaccins bij gebruik in mensen abnormale toxische effecten zullen hebben. In een fase waarin het vaccin nog experimenteel is en ook de wijze van productie van het vaccin nog in ontwikkeling is, is het van belang de mensen die het vaccin toegediend zullen krijgen, te beschermen door deze test te doen. Pas als het productieproces vaststaat en een aantal keren is aangetoond dat geen abnormale toxiciteit optreedt, is het verantwoord om deze test achterwege te laten.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Per vaccin batch moeten twee testen ingezet worden volgens EP 2.6.9: 1 test in muizen en 1 test in cavia's.

Naar verwachting zullen gemiddeld vijf vaccin batches per jaar getest worden.

Dieren worden intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis van het vaccin. Vervolgens worden de dieren 7 dagen gemonitord op mogelijke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

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

- abnormale toxiciteit in muizen
- abnormale toxiciteit in cavia's

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.

Een vaccin slaagt voor de test als geen van de dieren ziekteverschijnselen vertoont. Als een van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont mag de test 1 keer herhaald worden. Het vaccin wordt afgekeurd als in de laatste test een of meer van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont. De studies kunnen parallel aan elkaar of sequentieel ingezet worden. De studies voor de eerste drie batches van een kandidaat-vaccin worden altijd sequentieel ingezet. Dit wordt ook gedaan als er belangrijke wijzigingen in het productie proces zijn gemaakt. In dit geval wordt de tweede studie alleen ingezet als de batch goed door de eerste test is gekomen. Als drie batches goed door de abnormale toxiciteitstest gekomen zijn, kan overwogen worden om de testen parallel in te zetten.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Abnormale toxiciteit in muizen
2	Abnormale toxiciteit in cavia's
3	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|---|
| <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="Abnormale toxiciteit in 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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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 muizen gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van het zelfde geslacht zijn en worden ze gehuisvest. De dieren mogen minimaal 3 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de muizen gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (max. 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistisch analyse.

B. De dieren

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

Muis, eigen fok,

Geslacht: 1 geslacht (de test is met 1 geslacht gevalideerd, tevens is om praktische redenen met betrekking tot de huisvestig gekozen voor een geslacht)

Aantal: 5 per experiment. Totaal gedurende project: 125 (geschatte aantal experimenten: 25)

Gewicht: 17-22 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopei. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode. Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000)).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches. De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden, als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten. Herhaling in de toekomst zal zoveel mogelijk voorkomen worden doordat de opgebouwde dossiers overgedragen zullen worden aan de uiteindelijke producent van het vaccin.

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?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin worden niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt.

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.

Ernstig ongerief wordt niet verwacht. Dit doet zich zelden of nooit voor. Echter, aangezien de test tot doel heeft om abnormale toxiciteit uit te sluiten, is het verstandig om toch humane eindpunten te hanteren. Daarbij gelden de richtlijnen van de OECD als maatstaf (ENV/JM/MONO(2000)).

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

< 1%

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.

licht

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 van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|--|
| <input type="text" value="2"/> | <input type="text" value="Abnormale toxiciteit in cavia's"/> |

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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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 cavia's gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van hetzelfde geslacht zijn en worden ze gehuisvest. Dieren mogen minimaal 3 tot 7 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de cavia's gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (maximaal 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistische analyse.

B. De dieren

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

Cavia
Geslacht: Vrouwelijk (De test is met dit geslacht gevalideerd, tevens is uit praktische overweging in verband met huisvesting van meerdere dieren in een kooi voor het vrouwelijk geslacht gekozen)
Herkomst: Harlan-Nederland
Aantal: 2 per experiment. Totaal gedurende project: 50 (geschatte aantal experimenten: 25, 2 dieren per proef).
Gewicht: 250-350 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopeia. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode.

Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000)).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten. Herhaling in de toekomst zal zoveel mogelijk voorkomen worden doordat de opgebouwde dossiers overgedragen zullen worden aan de uiteindelijke producent van het vaccin.

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?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin worden niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise, en in het uiterste geval sterfte

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt. Het is zeer onwaarschijnlijk dat er onzuiverheden in het vaccin zitten die ziekteverschijnselen zullen opwekken.

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.

Ernstig ongerief wordt niet verwacht. Dit doet zich zelden of nooit voor. Echter, aangezien de test tot doel heeft om abnormale toxiciteit uit te sluiten, is het verstandig om toch humane eindpunten te hanteren. Daarbij gelden de richtlijnen van de OECD als maatstaf (ENV/JM/MONO(2000)).

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

<1%

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.

licht

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 van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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: **Abnormale toxiciteit van kandidaat-vaccin-batches voor klinische toepassing**
3. Titel van de NTS: **Testen van nieuwe vaccins op mogelijke schadelijke stoffen**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC ALT**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **30-01-2015**
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: **05-02-2015**
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van / tot: **09-02-2015 – 17-2-2015**
i.v.m. inwinning nadere informatie
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD: **12-03-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum: **05-02-2015**
 - Plaats: **Bilthoven**
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **7**

- Aanwezige (namens) aanvrager: **verantwoordelijk onderzoeker**
- Strekking van de vraag / vragen:
Door de DEC is om nadere uitleg gevraagd over een opmerking in de tekst.
- Strekking van het (de) antwoord(en):
Onderzoeker heeft uitleg gegeven op de tekstuele vraag en heeft (ongevraagd) toelichting gegeven over omgang met de op te bouwen dossiers.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:
Nee

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum:
 - . **29-01-2015: Uitnodiging voor vergadering**
 - . **09-02-2015: Toesturen vragen DEC**
- Strekking van de vraag / vragen:
 - . **Onderbouwing te verwachten aantal testen**
 - . **Verduidelijking van doel en belang**
 - . **Hoe "herhaling" voorkomen kan worden.**
 - . **Verduidelijken om wat voor soort vaccins het gaat.**
 - . **Enkele verduidelijkingen in de tekst van de projectaanvraag en de NTS**
- Datum antwoord:
17 februari 2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):
 - . **Het aantal te verwachten testen is onderbouwd en gebaseerd op ervaring uit het verleden, lopende projecten en verwachte toekomstige projecten.**
 - . **De omschrijving van het doel en het belang zijn aangepast.**
 - . **Aangegeven is hoe herhaling van de testen voorkomen kan worden.**
 - . **"Vaccins" is gewijzigd in "kandidaat-vaccins".**
 - . **De NTS is op enkele punten aangepast.**
 - . **N.a.v. de nieuwe ongeriefscores had de onderzoeker de handelingen ingeschat op matig. De DEC achtte dit onjuist , omdat**

ip injectie in de nieuwe wet op licht is ingeschat. In overleg met de onderzoeker is het ongerief aangepast naar licht.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag:

Ja (de DEC heeft verzocht om het projectvoorstel aan te passen a.d.h.v. gemaakte vragen/opmerkingen (zie boven))

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

- **De IvD is aanwezig geweest als adviseur bij de behandeling van het project en is betrokken geweest bij het opstellen van het advies.**

- 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. De DEC leden zijn niet betrokken bij het project en onafhankelijkheid en onpartijdigheid is gegarandeerd.

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 onderschrijft het belang van het testen van kandidaat-vaccin-batches voor klinische toepassing op eventuele abnormale toxiciteit. De DEC ALt acht het belang van de doelstelling substantieel, aangezien het dierexperimenteel

onderzoek tot doel heeft om de veiligheid van vaccins te waarborgen, voordat de vaccins toegepast worden in klinische studies. Hiermee kunnen gezondheidsrisico's die eventueel gepaard gaan met het vaccin geminimaliseerd worden.

4. De DEC 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 acht de mate van ongerief, licht, realistisch ingeschat aangezien abnormale toxiciteit zeer zelden tot nooit voorkomt. Dientengevolge is het waarschijnlijk dat de dieren in dit project alleen ongerief zullen ondervinden van de injectie met het kandidaat-vaccin.
7. Er zijn geen alternatieven voorhanden. Weliswaar kan de aanwezigheid van bepaalde, bekende toxische verontreinigingen ook in vitro aangetoond worden, maar deze test heeft juist tot doel uit te sluiten dat er in het kandidaat-vaccin geheel onverwacht, onbekende verontreinigingen aanwezig zijn die toxische effecten hebben (vandaar "abnormale toxiciteit"). Het gaat hierbij om een wettelijk vereiste test 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.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. 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 heeft twee kleine tekstuele wijzingen 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 tot de volgende ethische afweging.

Het project heeft als doelstelling aan te tonen dat een kandidaat-vaccin dat geproduceerd is voor gebruik in mensen geen verontreinigingen bevat die de gezondheid schaden. Dit is een wettelijk vereiste dierproef. 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 kandidaat-vaccins gewaarborgd wordt teneinde de gezondheid van de deelnemers van de klinische studies niet in gevaar te brengen.

Tegenover dit belang staat dat de dieren alleen licht ongerief zullen ondervinden van de injectie en de te injecteren vloeistof. Abnormale toxiciteit, die tot meer dan licht ongerief zou kunnen leiden, wordt zelden tot nooit waargenomen.

De DEC ALt is van mening dat het belang van het waarborgen van de veiligheid van kandidaat-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
t.a.v. [REDACTED]
Postbus 450
3720 AL Bilthoven

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD32600201553

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 17 april 2015
Betreft [Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven](#)

Geachte heer/mevrouw,

Op 16 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing met aanvraagnummer AVD32600201553. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 31 maart 2015 heeft u uw aanvraag aangevuld op basis van door het secretariaat van de CCD gestelde vragen.

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 CCD heeft een bijzondere voorwaarde toegevoegd. Deze voorwaarde houdt in dat de te testen vaccins moeten vallen onder de Europese wet- en regelgeving en de Europese Farmacopee. De wetgeving buiten Europa is niet van toepassing, voor productie van vaccins binnen Europa gelden de Europese regels. De CCD is zich bewust dat daarmee geen export naar landen buiten Europa mogelijk is. Als het belang voor gebruik van het betreffende vaccin in een land buiten Europa heel groot is en het vaccin als gevolg daarvan aan aanvullende wettelijke eisen moet voldoen waarvoor een dierproef vereist is, moet een nieuwe aanvraag voor het betreffende vaccin worden gedaan met goede onderbouwing en ethische weging.

U kunt met uw project Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing starten. De vergunning wordt conform uw aanvraag afgegeven van 1 september 2015 tot en met 31 augustus 2020.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie DEC ALT gevoegd. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

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

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

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

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


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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Mr. M.W.G. Habets
Plv. 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: Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Postcode en woonplaats: 3720AL Bilthoven
Deelnemersnummer: 32600

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 september 2015 tot en met 31 augustus 2020, voor het project Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing met aanvraagnummer AVD32600201553, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC ALT. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Regulatory and Clinical Research Scientist/Study Director. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 16 maart 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 maart 2015 (herzien);
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 maart 2015 (herzien);
 - c. Advies van dierexperimentencommissie d.d. 12 maart 2015, ontvangen op 16 maart 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Abnormale toxiciteit in muizen	Muis	125	Licht	
Abnormale toxiciteit in cavia's	Cavia	50	Licht	

Bijzondere voorwaarden

Deze vergunning is alleen geldig voor testen die worden uitgevoerd onder gelding van Europese wet-en regelgeving en Europese Farmacopee. Wetgeving van buiten Europa is dan ook niet van toepassing. Daarom vervalt deze vergunning als de test niet vereist is op grond van de Europese Farmacopee.

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

Datum
17 april 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD32600201553

gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

Uit artikel 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.