

Inventaris Wob-verzoek W17-18									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document NTS 2015428	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel			x					
3	Niet-technische samenvatting oud			x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven oud			x					
5	DEC-advies				x		x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Verzoek aanvullend DEC-advies I				x		x	x	
8	Aanvullend DEC-advies I				x		x	x	
9	Verzoek aanvullend DEC-advies II				x		x	x	
10	Aanvullend DEC-advies II				x		x	x	
11	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
12	Reactie verzoek aanvulling				x		x	x	
13	Niet-technische samenvatting nieuw	x							
14	Bijlage beschrijving dierproeven nieuw			x					
15	Advies CCD		x						x
16	Beschikking en vergunning				x		x	x	



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

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

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 3 - 2016 |
| Einddatum | 1 - 3 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- EEvaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|---------------------------|
| Naam DEC | DEC BIAHO |
| Postadres | postbus 36 (1380AA Weesp) |
| E-mailadres | |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 935 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
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
-


6 Ondertekening


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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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


- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie 

Plaats Weesp

Datum 16 - feb - 2016

Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul de titel van het project in. **Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments**

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

[201601]

Infectieuze Bronchitis (IB) is een zeer besmettelijke respiratoire pluimveeziekte met een grote economische impact voor de commerciële pluimveehouderij. Stringente hygiënische maatregelen alleen zijn niet voldoende om uitbraken te voorkomen zodat IB alleen met behulp van vaccinatie met levende en geïnactiveerde vaccins kan worden bestreden. Sommige commercieel verkrijgbare vaccins veroorzaken klinische symptomen en daardoor groeiachterstand wanneer toegepast in dieren jonger dan 3-weken-leeftijd. De mate van welzijn van de dieren is omgekeerd evenredig gerelateerd aan de bijwerkingen die deze groeiachterstand veroorzaken, zoals respiratoire verschijnselen en een verhoogde gevoeligheid voor secundaire bacteriële infecties. De mate van groeiachterstand is echter slecht te kwantificeren maar wordt wel substantieel in het veld gezien wat blijkt uit het preventief gebruik van antibiotica voor het couperen van de bijwerkingen, terwijl dat volledig tegenstrijdig is met het huidige antibioticabeleid. De noodzaak om betere en veiligere vaccins, met minder bijwerkingen, te ontwikkelen blijft daardoor bestaan.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

De doelstelling van dit project is het beoordelen van verschillende vaccinkandidaten tegen Infectieuze Bronchitis op veiligheid na toediening aan één-dags-kuikens met behulp van ciliostasis score, en bescherming na een homologe challenge zodat minstens één geschikte kandidaat kan worden geselecteerd. De resultaten behaald in een vorige dierproef (BIAHO 15-018) laat zien dat de haalbaarheid van het concept en daarmee de doelstelling zeer groot is.

3.3 Belang

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

De continue ontwikkeling van veilige en werkzame pluimveevaccins blijft van belang voor de pluimveehouderij, als ook voor duurzame productie van voedselproducerende dieren.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Van verschillende recombinante vaccinkandidaten geconstrueerd door gebruik te maken van verschillende uitgangsvectoren (backbones) worden verschillende passages/clones (afhankelijk van de backbone) getest ten opzichte van het wildtype van de backbone op de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na challenge met een homologe stam.

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

De opzet van alle dierproeven is vergelijkbaar waarbij één-dags-kuikens worden gevaccineerd en na zeven dagen post vaccinatie, van een aantal dieren per groep, de ciliostasis score wordt bepaald, en de overgebleven dieren 3 weken post vaccinatie worden gechallenged.

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.

Resultaten die zijn behaald in een eerdere dierproef tonen aan dat het concept werkt voor wat betreft veiligheid, gebaseerd op een reductie van ciliostasis, alsook werkzaamheid, gebaseerd op bescherming tegen ziekte na challenge met een homologe stam.

Het ontwikkelen van een stabiel recombinant vaccin dat na ontwikkeling in het lab, niet alleen in de praktijk veilig en werkzaam zal blijken, maar daarnaast aan de voorwaarden moet kunnen voldoen voor een vaccin dat op grote schaal geproduceerd zal kunnen worden, maakt het noodzakelijk meerdere vaccinkandidaten die op verschillende wijze zijn geconstrueerd te testen. Door de verschillende stammen per backbone te combineren, wordt het aantal controle groepen gereduceerd.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	201601.1 Gecombineerde veiligheid en werkzaamheid experimenten ter evaluatie van vaccinkandidaten
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project **Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments**
- 1.2 Looptijd van het project **5 jaar**
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) **Vaccin/ Infectieuze Bronchitis / werkzaamheid**

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Infectieuze Bronchitis (IB) is een zeer besmettelijke respiratoire pluimveeziekte met een grote economische impact voor de commerciële pluimveehouderij. IB kan alleen met behulp van vaccinatie worden bestreden maar sommige commercieel verkrijgbare vaccins veroorzaken klinische symptomen en daardoor groeiachterstand wanneer toegepast in dieren jonger dan 3-wekenleeftijd. De noodzaak om betere en veiligere vaccins, met minder bijwerkingen, te ontwikkelen blijft daardoor bestaan.**

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.

310 dieren = 62.6% matig ongerief (gechallengde dieren)

185 dieren = 37.4% licht ongerief (dieren tot 7 dagen leeftijd)

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren worden volgens protocol aangeboden voor sectie (onder andere voor ciliostasis)

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? **Een veilig en werkzaam vaccin tegen infectieuze Bronchitis.**
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? **Diersoort: Kippen
Maximaal 495 dieren**
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? **Voor het testen van de werkzaamheid van het vaccin krijgen gevaccineerde dieren ziekteverwekkers, waarmee het vaccin is geformuleerd, toegediend. In de werkzaamheid-studie wordt ter vergelijking ook aan niet-gevaccineerde dieren deze ziekteverwekkers toegediend waarna deze dieren ziek zouden kunnen worden. Dieren die ziek worden kunnen matig tot ernstig ongerief ondervinden.**
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? **Matig ongerief: maximaal 310 dieren
Ernstig ongerief: maximal 185 dieren**
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? **De dieren worden in het kader, of na afloop van de dierproef gedood.**

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. **Het testen en ontwikkelen van vaccins zal grotendeels in het laboratorium (in vitro) plaatsvinden, echter slechts in het levend dier kan de daadwerkelijke werkzaamheid van vaccins en vaccinkandidaten worden beoordeeld.**
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. **Het aantal dieren is onderbouwd met behulp van statistisch berekeningen.**
- 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 **Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort.**

project.

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

De dieren worden dagelijkse klinisch geïnspecteerd en bij ziekte of aantasting van het welzijn worden de inspecties opgevoerd zodat het humane eindpunt beter kan worden bepaald.

De dierproeven worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[201601.1]

Verschillende recombinante vaccinkandidaten geconstrueerd met 3 verschillende backbones (backbone 1, 2, en 3) worden getest ten opzichte van het wildtype virus op veiligheid, en op werkzaamheid na een homologe challenge. De verschillende aantallen worden hieronder per backbone beschreven en als overzicht in Tabel 1:

Maximaal vijf verschillende varianten van een recombinante vaccinkandidaat geconstrueerd met backbone 1 worden getest ten opzichte van het wildtype virus voor de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na challenge. Een negatieve ongevaccineerde controle groep wordt gebruikt voor controle van de SPF status en het vergelijken van de ciliostasis in gevaccineerde dieren, en een positieve gechallengeerde controle groep ter controle van de challenge.

Met backbone 2 zijn 3 verschillende recombinante varianten geconstrueerd door gebruik te maken van drie verschillende virusstammen. Variant 1 en 2 worden getest ten opzichte van het wildtype virus, en van variant 3 zijn twee vaccinkandidaten geconstrueerd die in één dierproef worden getest tegen eveneens het wildtype virus, voor de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na challenge met een homologe challenge. In elk van de drie studies wordt een negatieve ongevaccineerde controle groep gebruikt voor controle van de SPF status en het vergelijken van de ciliostasis in gevaccineerde dieren, en een positieve gechallengeerde controle groep ter controle van de challenge.

Tien varianten van vaccinkandidaat/backbone 3 worden in twee dierproeven getest ten opzichte

van het wildtype virus voor de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na een homologe challenge. In elk van de twee dierproeven wordt een negatieve ongevaccineerde controle groep gebruikt voor controle van de SPF status en het vergelijken van de ciliostasis in gevaccineerde dieren, en een positieve gechallengeerde controle groep ter controle van de challenge.

Tabel 1

Backbone	Aantal dieren voor testen varianten	Aantal dieren voor testen wildtype	Aantal dieren voor challenge en negatieve controle	Totaal aantal dieren
1	5 varianten = 5x15 dieren	1x15 dieren	2x10 dieren	110 dieren
2	(1+1+2=) 4 varianten = 4x15 dieren	3x(1x15) dieren	3x (2x10) dieren	165 dieren
3	(2x5=) 10 varianten = 10x15 dieren	2x (1x15) dieren	2x(2x10) dieren	220 dieren

Met behulp van de resultaten van bovenstaande dierproeven worden de verschillende varianten geëvalueerd.

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 opzet van elke dierproef is vergelijkbaar. De gevaccineerde groepen bestaan uit 15 dieren/groep; de positieve controle groep (ter controle van de challenge) en negatieve controle groep (ter controle van ciliostasis en SPF status dieren) uit 10 dieren/groep.

En op de dag van uitkomst worden 5 dieren van de negatieve controle groep gedecapiteerd voor bloed afname ter controle van de SPF status van de dieren.

Dieren worden oculair gevaccineerd met 0.1ml. Op 7-dagen leeftijd worden van de gevaccineerde groepen en de negatieve controle groep vijf dieren geëuthanaseerd waarna de ciliaire activiteit in de trachea wordt bepaald. Op 20-dagen leeftijd wordt van alle overgebleven dieren 1-2ml bloed afgenomen. Op 21-dagen leeftijd worden alle groepen oculair gechallengeerd met 10^3 EID50 van een IBV in 0.1ml en klinisch geobserveerd. Op 28-dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd en wordt sectie verricht.

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

Het aantal dieren per groep is 15. Op 7-dagen leeftijd worden 5 dieren gebruikt voor ciliostasis waarna 10 dieren overblijven voor challenge. Met de challenge wordt het percentage bescherming van elke groep bepaald en wordt het resultaat geëvalueerd ten opzichte van het resultaat van het wildtype variant met als doel om de beste vaccinkandidaat te selecteren. Deze selectie vindt plaats door de slechtste vaccinkandidaat uit te sluiten op basis van primaire (ciliostasis) en secundaire (morbiditeit) selectie criteria.

Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2^e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%. Echter, het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende omdat er wordt bepaald welke vaccin kandidaten uitgesloten moeten worden van vervolg onderzoek op basis van zowel primaire als secundaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

B. De dieren

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

Voor **backbone 1**: 1 dierproef met 110 SPF kippen: 5 dieren tot hatch; 35 dieren tot 7 dagen leeftijd; 70 dieren tot 28 dagen leeftijd

Voor **backbone 2**: 3 dierproeven met totaal 165 SPF kippen: 15 dieren tot hatch; 50 dieren tot 7 dagen leeftijd; 100 dieren tot 28 dagen leeftijd.

Voor **backbone 3**: 2 dierproeven met totaal 220 dieren: 10 dieren tot hatch; 70 dieren tot 7 dagen leeftijd; 140 dieren tot 28 dagen leeftijd.

Totaal alle dierproeven: 495 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.

Het aantal dieren is gebaseerd op het benodigde onderscheidend vermogen om vaccin kandidaten uit te kunnen sluiten op basis van zowel primaire als secundaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld n=20) niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

Door het combineren van vaccinkandidaten kan het aantal controle-dieren worden gereduceerd.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Geen van de vaccin kandidaten zijn voor dit doel al gebruikt of getest.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

De dieren worden gehuisvest in een isolator volgens de eisen van 2010/63/EU waarbij zitstokken als verrijkmateriaal worden aangeboden echter met uitzondering dat vanaf 7 dagen leeftijd de dieren gehuisvest worden op een volledige roostervloer zonder bedding. Het aanbieden van bedding in een isolator geeft een verhoogd risico op obstructie van het mestdesinfectie systeem en daarmee risico op ongewild vrijkomen van pathogenen in het milieu.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; 2xfixatie voor oculaire toediening; 2xoculaire toediening; fixatie voor bloedafname; huisvesting in een isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

310 dieren = 62.6% matig ongerief (gechallengde dieren)

185 dieren = 37.4% licht ongerief (dieren tot 7 dagen leeftijd)

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren worden volgens protocol aangeboden voor sectie (onder andere voor ciliostasis)

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
Nog niet bekend
2. Titel van het project
Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments
3. Titel van de NTS
Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - DEC BI Weesp
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC 25 januari 2016
 - aanvraag compleet 25 januari 2016
 - in vergadering besproken 1 februari 2016
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van / tot
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD 16 februari 2016
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum 1 februari 2016
 - Plaats Weesp

10 december 2014

- Aantal aanwezige DEC-leden 5
- Aanwezige (namens) aanvrager [REDACTED]
- Strekking van de vragen en antwoorden

De volgende vragen en antwoorden zijn aan de orde gekomen zonder dat ze geleid hebben tot aanpassing van de aanvraag:

- Waar zijn de gekozen doseringen op gebaseerd? Antwoord onderzoeker: de dosis is gelijkwaardig aan de doseringen die gebruikelijk zijn voor IB vaccins. Mocht die dosis niet voldoen dan valt de kandidaat af.
- Afhankelijk van de verwachte uitkomsten is er moeilijk een geschikte power calculatie uit te voeren, zeker als het wildtype een 100% score laat zien. Onderzoeker en DEC komen overeen dat met huidige beschikbare data niet tot een beter model gekomen kan worden.
- Zijn er uit studie 15-018 geen geschikte kandidaten gekomen? Antwoord onderzoeker: nee. De huidige kandidaten zijn ook niet getest in studie 15-018.
- Als doel wordt vermeld dat vaccin op grote schaal te produceren moet zijn. Is dat een terecht doel. De commissie is van mening dat dit noodzakelijk is om tot succesvolle afronding van het project te komen. Het is dus een voorwaarde maar misschien geen doel.

- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
Onder sectie A van bijlage 3.4.4.1 staat vermeld dat mortaliteit een secundair selectie criterium is terwijl mortaliteit als niet waarschijnlijk wordt aangemerkt. De commissie adviseert daarom mortaliteit als criterium weg te laten.

Er wordt in het document nu melding gemaakt van 7 dagen leeftijd en 7 dagen na vaccinatie. Omdat in beide gevallen hetzelfde bedoeld wordt kan beter een eenduidige benaming worden gehanteerd.

In de aanvraag is sprake van groeiachterstand in relatie tot vaccinatie en elders in relatie tot veldinfectie. Dit dient verduidelijkt te worden.

Bij belang toevoegen: duurzame voedsel productie van gezonde dieren o.i.d.

De headers van de kolommen in tabel 1 moeten verduidelijkt worden (aantallen dieren/###).

De toelichting m.b.t. huisvesting onder F van bijlage 3.4.4.1 moet nog worden toegevoegd.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum
- Strekking van de vraag / vragen
- Datum antwoord
- Strekking van het (de) antwoord(en)
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

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

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

10 december 2014

- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / ~~een melding / een wijziging op een bestaande vergunning~~
3. De DEC is competent om hierover te adviseren
4. De contact persoon van de DEC [REDACTED] is ook de gemachtigde van de vergunninghouder maar is geen lid van de DEC en neemt ook niet deel aan de besluitvorming van de DEC

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - ≡ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
 - uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
 - uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
 - wettelijk vereist

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

- De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is
- De volgende doorslaggevende ethische bezwaren
- De volgende tekortkomingen in de aanvraag

≡ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden

- Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IVD.
- Voor de uitvoering van dit project is tevens een ministeriële ontheffing vereist
- Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden

De 10 passages van backbone 3 worden in 2 sessies getest. De tweede sessie kan pas worden gestart als de eerste sessie is geëvalueerd. Op basis van die evaluatie moet worden beoordeeld of het testen van de tweede reeks van 5 kandidaten nog zinvol is.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en) Ja
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een essentieel / substantieel / reëel / beperkt belang Dit is niet door de DEC besproken.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project Ja
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd Niet van toepassing
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd Ja
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen** Inderdaad
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt Ja.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten Dit is juist.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. Ja

D. Ethische afweging

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

[REDACTED]
J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP WEESP


**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016428

Bijlagen

2

Datum 18 februari 2016

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 17 februari 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016428. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 22400

Naam instelling of organisatie: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV (BIAHO)

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

KvK-nummer: 55530133

Straat en huisnummer: J.C. van Houtenlaan 36

Postbus: 36

Postcode en plaats: 1381 CP WEESP

IBAN: NL52DEUT0265175240

Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie:

Afdeling: Animal Invetigations Group

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Gegevens gemachtigde

KvK-nummer: 55530133
Naam: XXXXXXXXXX
Adres: J.C. van Houtenlaan 36
Postcode en plaats: 1381 CP WEESP
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Nee

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 maart 2016
Geplande einddatum: 1 maart 2021
Titel project: Evaluation of several vaccine candidates against infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments
Titel niet-technische samenvatting: Evaluation of several vaccine candidates against infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: Postbus 36 1380 AA Weesp
E-mailadres DEC: XXXXXXXXXX

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 935,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Weesp

Datum:

16 februari 2016

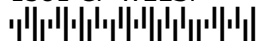


> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

J.C. van Houtenlaan 36

1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016428

Bijlagen

2

Datum 18 februari 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 18 februari 2016

Vervaldatum: 19 maart 2016

Factuurnummer: 16700428

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016428	€ 935,-

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS0569996317 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

DEC BI Weesp

████████████████████
Postbus 36
1380 AA Weesp

**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie
AVD224002016428

Uw referentie

Bijlagen

Datum 18 februari 2016
Betreft Aanvullende informatie advies vergunningsaanvraag

Geachte ██████████

Op 17 februari 2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw dierexperimentencommissie advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project: "Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments".

Welke informatie nog nodig

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

Het door u uitgebrachte advies aan de CCD is zwaarwegend. De stappen in het beoordelingsproces en de ethische afweging moeten navolgbaar zijn. De CCD zou daarom graag inzage krijgen in uw overwegingen en dilemma's. Dit geldt met name voor de vragen over de haalbaarheid van de doelstelling, de ongeriefclassificatie en de 3V's. Daarnaast is de inschatting van het belang van de doelstelling van groot belang voor het maken van een ethische afweging.

De CCD zou graag van u willen weten hoe de DEC de verschillende elementen uit het projectvoorstel heeft laten meewegen bij de ethische afweging en waar knelpunten kunnen liggen.

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.

Centrale Commissie Dierproeven

Boehringer Ingelheim
Animal Health Operations bv

19 februari 2016

Betreft

Uw kenmerk: AVD224002016428

Geachte leden van de CCD,

Ons kenmerk: [REDACTED]

Op 18 februari 2016 heeft u aan de DEC BI Weesp vragen gesteld over het project:

Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments.

De eerst volgende DEC vergadering is gepland in april 2016. Dat is wat laat om de vragen in de DEC vergadering aan de orde te brengen, daarom probeer ik uw vragen te beantwoorden op basis van de door de DEC vastgelegde overwegingen.

1. Haalbaarheid van de doelstelling. Dit is een algemeen aspect dat door de DEC wordt overwogen bij de beoordeling van een aanvraag. Uit het feit dat er door de DEC geen specifieke vragen gesteld zijn over de haalbaarheid kan worden aangenomen dat de DEC geen twijfels heeft over de haalbaarheid. In het DEC advies staat onder C.4 met JA bevestigd dat de DEC de doelstelling haalbaar acht.
2. De ongeriefsclassificatie komt aan de orde bij de beoordeling door de IvD voordat de aanvraag naar de DEC gaat. De IvD heeft de classificatie als correct beoordeeld. Daarbij wordt overwogen dat een IB challenge over het algemeen mild verloopt. Dit in contrast met andere infectie ziektes bij pluimvee waarbij de challenge kan leiden tot ernstig ongerief. De DEC heeft geen aanvullende vragen gesteld over de ongeriefsclassificatie.
3. De 3 V's zijn ook een vast onderdeel van de aanvraag bij de DEC. De IB challenge is een mooi voorbeeld van de toepassing van de 3 V's.

[REDACTED]

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

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

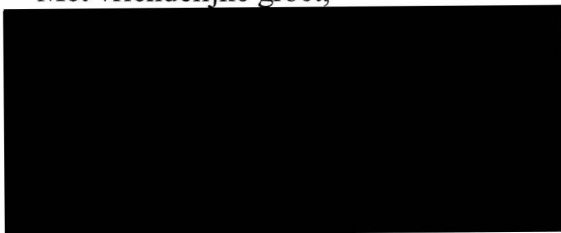
Door de beoordeling van de cilia activiteit kan de schade veroorzaakt door het virus goed beoordeeld worden zonder dat er sprake is van ernstige klinische verschijnselen. Dit model is door de onderzoekers in Weesp al vele jaren gebruikt en is overgenomen in de Europese Farmacopoeia.

4. Ten aanzien van het belang is er voor de DEC geen andere mogelijkheid dan het afwegen van het belang (inclusief haalbaarheid van de doelstelling) tegen het verwachte ongerief voor de dieren. Uit het advies van de DEC om de vergunning te verlenen kan begrepen worden dat de DEC van mening is dat het belang voldoende is om het ongerief te rechtvaardigen.

Het antwoord op de vraag naar de knelpunten is te herleiden uit het DEC advies vermeld onder A.7 en E.1.

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

Met vriendelijke groet,



Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 14 maart 2016 16:30
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: Verzoek om onderbouwd advies

Geachte DEC,
Afgelopen vrijdag is aanvraag AVD224002016428 getiteld: "Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiment" voorgelegd aan de CCD. Voor deze aanvraag heeft uw DEC een advies uitgebracht.
Op 18 februari hebben wij u gevraagd om een betere onderbouwing van enkele zaken, waar u op 19 februari op geantwoord heeft.

De CCD heeft de aanvraag aangehouden omdat zij uw advies (nog) niet als grondslag voor een besluit kunnen nemen. De onderbouwing in uw DEC advies en de aanvullende informatie die u heeft gestuurd zijn nog onvoldoende om een besluit door de CCD op te kunnen baseren.

De CCD nog mist in uw advies nog een onderbouwd antwoord op de volgende vragen uit het format DEC advies:

C3: Het belang van de doelstelling is een belangrijk onderdeel van de ethische afweging. U dient als DEC aan te geven hoe groot u het belang van de doelstelling acht en waarom. Het lijkt ons onwaarschijnlijk dat u een ethische afweging kunt maken zonder te hebben gesproken over het belang van de doelstelling.

C4: U geeft aan dat de DEC geen twijfels heeft over de haalbaarheid. Waar baseert u dit op?

C7-9: In uw aanvullend advies geeft u wel aan waarom u vindt dat aan de Verfijning wordt voldaan, maar u geeft geen informatie over Vervanging en Vermindering. Het is niet voldoende om aan te geven dat u dit voldoende vindt in onderliggende aanvraag, maar het is van belang ook de overwegingen die de DEC hierin genomen heeft weer te geven.

D. Ethische afweging. Hierbij geeft u de standaard zin aan die op het format DEC advies staat, waarbij eigenlijk niet duidelijk is wat nou eigenlijk de ethische afweging die u als DEC gemaakt heeft is. Wat bedoelt u bijvoorbeeld met het woord "niet" dat enkele malen tussen haakjes staat weergegeven. Daarbij wil de CCD ook graag zien dat u weergeeft waarom uw uiteindelijke afweging positief is. Wat zijn de overwegingen die u heeft meegewogen, en hoe zwaar weegt elk van deze overwegingen?

Zonder een volwaardig advies van u als DEC kan de CCD geen gegrond besluit nemen over deze aanvraag. Wij willen u daarom vragen om een volledig advies aan ons toe te sturen. Wij willen u vragen dit uiterlijk 21 maart aan ons toe te sturen, zodat de CCD nog tijdig een besluit kan nemen over deze aanvraag.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

Centrale Commissie Dierproeven

Boehringer Ingelheim
Animal Health Operations bv

25 maart 2016

Betreft

Uw kenmerk: AVD224002016428

Geachte leden van de CCD,

Ons kenmerk: 

Op 18 februari 2016 heeft u aan de DEC BI Weesp vragen gesteld over het project:

Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments.

Op 19 februari 2016 heb ik namens de DEC geprobeerd een antwoord te formuleren op uw vragen. Op 14 maart 2016 hebt u te kennen gegeven nog niet tevreden te zijn met de op 19 februari 2016 gegeven antwoorden. In deze brief probeer ik de door u verzochte aanvullende informatie te verstrekken.

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

De inhoud van uw aanvullende vragen/bezwaren en de aanvullende informatie vind u hieronder.

De CCD heeft de aanvraag aangehouden omdat zij uw advies (nog) niet als grondslag voor een besluit kunnen nemen. De onderbouwing in uw DEC advies en de aanvullende informatie die u heeft gestuurd zijn nog onvoldoende om een besluit door de CCD op te kunnen baseren.

De CCD mist in uw advies nog een onderbouwd antwoord op de volgende vragen uit het format DEC advies:

C3: Het belang van de doelstelling is een belangrijk onderdeel van de ethische afweging. U dient als DEC aan te geven hoe groot u het belang van de doelstelling acht en waarom. Het lijkt ons onwaarschijnlijk dat u een ethische afweging kunt maken zonder te hebben gesproken over het belang van de doelstelling.

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

Antwoord: De DEC ontvangt van de onderzoeker een aanvraag waarin het belang van het onderzoek wordt beschreven (sectie 3.3 in de CCD aanvraag). Daarnaast vermeldt de onderzoeker in de aanvraag welk ongerief voor de dieren verwacht wordt. De onderzoeker maakt zelfstandig een afweging van de balans tussen ongerief en belang. De DEC beoordeelt het door de onderzoeker vermelde belang en verwachte ongerief en toetst de afweging van die twee. In het geval de DEC het belang of het ongerief anders inschat dan wordt dat aan de onderzoeker gemeld en volgt er een discussie over de inschatting. Als de DEC het eens is over het belang en het ongerief (dat hoeft niet in lijn te zijn met de mening van de onderzoeker) maakt de DEC haar eigen afweging. Dit leidt tot een advies zoals vermeld in de aanvraag. In het geval van aanvraag AVD224002016428 heeft de DEC geen vragen gesteld over het door de onderzoeker gepresenteerde belang en ingeschatte ongerief (anders dan vermeld in het DEC advies). Aangenomen mag worden dat de DEC het belang en het ongerief zoals ingeschat door de onderzoeker steunt. Bij haar afweging is de DEC tot een positief besluit gekomen dus ook in de afweging van belang en ongerief is de DEC niet tot een ander oordeel gekomen dan de onderzoeker. In het DEC advies is onder C3 aangegeven "Dit is niet door de DEC besproken". Daarmee wordt bedoeld op het feit dat de DEC niet het belang een categorie toekent zoals in het formulier is aangegeven (essentieel / substantieel / reëel / beperkt). Ten onrechte is daarmee de indruk gewekt dat de DEC het belang van de doelstelling niet onderschrijft. Dat doet de DEC dus wel wat blijkt uit het positief advies.

C4: U geeft aan dat de DEC geen twijfels heeft over de haalbaarheid. Waar baseert u dit op?

Antwoord: De IvD heeft (naast de onderzoekers) de meeste kennis van de haalbaarheid van dit soort projecten. De haalbaarheid van dit project is door de IvD beoordeeld en positief ingeschat. De IvD brengt haar inzichten in bij de DEC via een vaste vertegenwoordiger die de DEC vergadering bijwoont. Uiteraard maakt de DEC ook haar eigen afweging. Die afweging leidt tot een positief advies of tot een discussie over de haalbaarheid met de onderzoeker. De DEC heeft over dit project gesproken met de onderzoeker en daarbij is de haalbaarheid niet ter discussie gesteld.

C7-9: In uw aanvullend advies geeft u wel aan waarom u vindt dat aan de Verfijning wordt voldaan, maar u geeft geen informatie over Vervanging en Vermindering. Het is niet voldoende om aan te geven dat u dit voldoende vindt in onderliggende aanvraag, maar het is van belang ook de overwegingen die de DEC hierin genomen heeft weer te geven.

Antwoord: In mijn antwoord van 19 februari heb ik een toelichting gegeven op het element van verfijning dat aanwezig is in de aanvraag. Ik heb op geen enkele wijze aangegeven dat ik dat voldoende vind. Ik heb slechts de feitelijke informatie verstrekt die beschikbaar is. Uiteraard kan ik namens de DEC geen nieuwe feiten die door de DEC niet zijn benoemd vermelden in mijn antwoord. Wel is het zo dat er door de DEC in detail wordt gekeken naar de aantallen gebruikte dieren en mogelijkheden om de aantallen te verkleinen. Regelmatig worden door de IvD en de DEC initiatieven genomen om tot beter onderbouwde aantallen te

komen. In het onderhavige voorstel zijn door de DEC geen aspecten van vermindering of vervanging geïdentificeerd.

D. Ethische afweging. Hierbij geeft u de standaard zin aan die op het format DEC advies staat, waarbij eigenlijk niet duidelijk is wat nou eigenlijk de ethische afweging die u als DEC gemaakt heeft is. Wat bedoelt u bijvoorbeeld met het woord "niet" dat enkele malen tussen haakjes staat weergegeven. Daarbij wil de CCD ook graag zien dat u weergeeft waarom uw uiteindelijke afweging positief is. Wat zijn de overwegingen die u heeft meegewogen, en hoe zwaar weegt elk van deze overwegingen?

Antwoord: Per vergissing is bij het invullen van het formulier DEC advies het woord (niet) twee maal laten staan terwijl dat weg gelaten had moeten worden. Ik heb telefonisch deze vraag met uw medewerker mw van Mierlo besproken en zij heeft mij gemeld dat het weglaten van 2x het woord "niet" al helpt bij de aanvraag. Verder zijn alle overwegingen van de DEC vermeld in het advies. De DEC heeft al die overwegingen voldoende geacht om tot een advies te komen. Deze overwegingen staan vermeld in het DEC advies onder sectie A7 en sectie E1.

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

Met vriendelijke groet



nd 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv

Postbus 36
1380 AA Weesp

**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002016428

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 26 februari 2016
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 17 februari 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments" met aanvraagnummer AVD224002016428. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

- 1) De Niet technische samenvatting bij uw aanvraag bevat enkele tikfouten, zoals statistisch (4.2) en dagelijkse (4.3).
- 2) De titel van de NTS dient in het Nederlands te zijn gesteld, niet in het Engels.
- 3) Het te verwachten ongerief zoals beschreven in de NTS (matig/ernstig) komt niet overeen met wat is beschreven in de projectaanvraag (licht/matig). Graag dit consistent maken.

Graag ontvangen wij een Niet technische samenvatting die voldoet aan de eisen. Deze eisen kunt u vinden op onze website www.centralecommissiedierproeven.nl.

Projectvoorstel

- 1) Het te verwachten ongerief zoals beschreven in de NTS (matig/ernstig) komt niet overeen met wat is beschreven in de projectaanvraag (licht/matig). Graag dit consistent maken.
- 2) Bij vraag K, classificatie van het ongerief, beschrijft u de ongeriefsinschatting voor alle gechallengeerde dieren als matig. Geldt deze ongeriefsinschatting ook voor gevaccineerde dieren die gechallengeerd worden? Kunt u dit onderbouwen?
- 3) Op enkele punten in uw aanvraag beschrijft u dat dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen of lichamelijk letsel oplopen zullen worden

geëthanaseerd. Bij vraag J meldt u dat humane eindpunten niet zijn te voorzien. Dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u dit verhelderen?

4) De 3V's zijn onvoldoende beschreven. Kunt u deze beter beschrijven, hierbij aandacht gevend aan zowel vervanging, vermindering en verfijning?

Datum

26 februari 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016428

Leges

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

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

Opsturen binnen veertien dagen

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

Wanneer een beslissing

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

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

2 Bijlagen

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

3 Ondertekening

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

Betreft: Aanvullende informatie vergunningsaanvraag

Referentie: AVD224002016428

Datum: 8-maart-2015

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Op 26 februari 2016 heb ik uw brief ontvangen over enkele onduidelijkheden in de projectaanvraag met aanvraagnummer AVD224002016428. Hieronder heb ik de aanpassingen en antwoorden op uw vragen en opmerkingen samengevat.

De volgende aanpassingen zijn daarop gedaan voor wat betreft de NTS:

1) De niet technische samenvatting bij uw aanvraag bevat enkele tikfouten, zoals statistisch (4.2) en dagelijkse (4.3).

Antwoord: De tikfouten zijn verbeterd;

2) De titel van de NTS dient in het Nederlands te zijn gesteld, niet in het Engels.

Antwoord: De titel is in het Nederlands opgesteld;

3) Het te verwachten ongerief zoals beschreven in de NTS (matig/ernstig) komt niet overeen met wat is beschreven in de projectaanvraag (licht/matig). Graag dit consistent maken.

Antwoord: Het te verwachten ongerief zoals beschreven in de NTS en projectvoorstel is consistent gemaakt.

En de volgende aanpassingen zijn gedaan voor wat betreft het projectvoorstel (in bijlage 3.4.4.1):

1) Het te verwachten ongerief zoals beschreven in de NTS (matig/ernstig) komt niet overeen met wat is beschreven in de projectaanvraag (licht/matig). Graag dit consistent maken.

Antwoord: Het te verwachten ongerief zoals beschreven in de NTS en projectvoorstel is consistent gemaakt;

2) Bij vraag K, classificatie van het ongerief, beschrijft u de ongeriefsinschatting voor alle gechallengeerde dieren als matig. Geldt deze ongeriefsinschatting ook voor gevaccineerde dieren die gechallengeerd worden? Kunt u dit onderbouwen?

Antwoord: De ongeriefschatting voor de gevaccineerde gechallengeerde en ongevaccineerde gechallengeerde dieren is gelijk. Dit heeft te maken met het aantal handelingen die de gevaccineerde dieren zullen ondergaan (twee-maal fixatie; twee-maal toediening; bloedafname) en niet met de challenge omdat geen klinische verschijnselen worden verwacht post-challenge.

3) Op enkele punten in uw aanvraag beschrijft u dat dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen of lichamelijk letsel oplopen zullen worden geëuthanaseerd. Bij vraag J meldt u dat humane eindpunten niet zijn te voorzien. Dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u dit verhelderen?

Antwoord: De ernstige klinische verschijnselen zijn niet gerelateerd aan de handelingen die worden verricht aan de dieren. Ter verduidelijking is de bewoording aangepast in "Dieren die verschijnselen

vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd".

4) De 3V's zijn onvoldoende beschreven. Kunt u deze beter beschrijven, hierbij aandacht gevend aan zowel vervanging, vermindering en verfijning?

Antwoord: Het onderdeel onder vervanging, vermindering en verfijning is uitgebreid:

"Het testen en ontwikkelen van vaccins zal grotendeels in het laboratorium (in vitro) plaatsvinden, echter slechts in het levend doeldier, in dit geval de kip, kan de daadwerkelijke veiligheid en werkzaamheid van vaccinkandidaten worden beoordeeld.

Het aantal dieren is gebaseerd het benodigde onderscheidend vermogen om vaccin kandidaten uit te kunnen sluit op basis van zowel primaire (ciliostasis en werkzaamheid) als secundaire selectie criteria (antilichaamtiter). Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%.

Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ (na challenge) is voldoende om te bepalen of de vaccin kandidaat verder zal worden ontwikkeld tot vaccin. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

Verder wordt door het combineren van vaccinkandidaten het aantal controle-dieren gereduceerd."

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,





Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[201601.1]

Verschillende recombinante vaccinkandidaten geconstrueerd met 3 verschillende backbones (backbone 1, 2, en 3) worden getest ten opzichte van het wildtype virus op veiligheid, en op werkzaamheid na een homologe challenge. De verschillende aantallen worden hieronder per backbone beschreven en als overzicht in Tabel 1:

Maximaal vijf verschillende varianten van een recombinante vaccinkandidaat geconstrueerd met backbone 1 worden getest ten opzichte van het wildtype virus voor de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na challenge. Een negatieve ongevaccineerde controle groep wordt gebruikt voor controle van de SPF status en het vergelijken van de ciliostasis in gevaccineerde dieren, en een positieve gechallengeerde controle groep ter controle van de challenge.

Met backbone 2 zijn 3 verschillende recombinante varianten geconstrueerd door gebruik te maken van drie verschillende virusstammen. Variant 1 en 2 worden getest ten opzichte van het wildtype virus, en van variant 3 zijn twee vaccinkandidaten geconstrueerd die in één dierproef worden getest tegen eveneens het wildtype virus, voor de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na challenge met een homologe challenge. In elk van de drie studies wordt een negatieve ongevaccineerde controle groep gebruikt voor controle van de SPF status en het vergelijken van de ciliostasis in gevaccineerde dieren, en een positieve gechallengeerde controle groep ter controle van de challenge.

Tien varianten van vaccinkandidaat/backbone 3 worden in twee dierproeven getest ten opzichte

van het wildtype virus voor de mate van aantasting van de trachea na toediening, en bescherming van het dier na een homologe challenge. In elk van de twee dierproeven wordt een negatieve ongevaccineerde controle groep gebruikt voor controle van de SPF status en het vergelijken van de ciliostasis in gevaccineerde dieren, en een positieve gechallengeerde controle groep ter controle van de challenge.

Tabel 1

Backbone	Aantal dieren voor testen varianten	Aantal dieren voor testen wildtype	Aantal dieren voor challenge en negatieve controle	Totaal aantal dieren
1	5 varianten = 5x15 dieren	1x15 dieren	2x10 dieren	110 dieren
2	(1+1+2=) 4 varianten = 4x15 dieren	3x(1x15) dieren	3x (2x10) dieren	165 dieren
3	(2x5=) 10 varianten = 10x15 dieren	2x (1x15) dieren	2x(2x10) dieren	220 dieren

Met behulp van de resultaten van bovenstaande dierproeven worden de verschillende varianten geëvalueerd.

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 opzet van elke dierproef is vergelijkbaar. De gevaccineerde groepen bestaan uit 15 dieren/groep; de positieve controle groep (ter controle van de challenge) en negatieve controle groep (ter controle van ciliostasis en SPF status dieren) uit 10 dieren/groep.

En op de dag van uitkomst worden 5 dieren van de negatieve controle groep gedecapiteerd voor bloed afname ter controle van de SPF status van de dieren.

Dieren worden oculair gevaccineerd met 0.1ml. Op 7-dagen leeftijd worden van de gevaccineerde groepen en de negatieve controle groep vijf dieren geëuthanaseerd waarna de ciliaire activiteit in de trachea wordt bepaald. Op 20-dagen leeftijd wordt van alle overgebleven dieren 1-2ml bloed afgenomen. Op 21-dagen leeftijd worden alle groepen oculair gechallengeerd met 10^3 EID50 van een IBV in 0.1ml en klinisch geobserveerd. Op 28-dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd en wordt sectie verricht.

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

Het aantal dieren per groep is 15. Op 7-dagen leeftijd worden 5 dieren gebruikt voor ciliostasis waarna 10 dieren overblijven voor challenge. Met de challenge wordt het percentage bescherming van elke groep bepaald en wordt het resultaat geëvalueerd ten opzichte van het resultaat van het wildtype variant met als doel om de beste vaccinkandidaat te selecteren. Deze selectie vindt plaats door de slechtste vaccinkandidaat uit te sluiten op basis van primaire (ciliostasis) en secundaire (morbiditeit) selectie criteria.

Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2^e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%.

Echter, het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende omdat er wordt bepaald welke vaccin kandidaten uitgesloten moeten worden van vervolg onderzoek op basis van zowel primaire als secundaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

B. De dieren

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

Voor backbone 1: 1 dierproef met 110 SPF kippen: 5 dieren tot hatch; 35 dieren tot 7 dagen leeftijd; 70 dieren tot 28 dagen leeftijd

Voor backbone 2: 3 dierproeven met totaal 165 SPF kippen: 15 dieren tot hatch; 50 dieren tot 7 dagen leeftijd; 100 dieren tot 28 dagen leeftijd.

Voor **backbone 3**: 2 dierproeven met totaal 220 dieren: 10 dieren tot hatch; 70 dieren tot 7 dagen leeftijd; 140 dieren tot 28 dagen leeftijd.

Totaal alle dierproeven: 495 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.

Het testen en ontwikkelen van vaccins zal grotendeels in het laboratorium (in vitro) plaatsvinden, echter slechts in het levend doeldier, in dit geval de kip, kan de daadwerkelijke veiligheid en werkzaamheid van vaccinkandidaten worden beoordeeld.

Het aantal dieren is gebaseerd op het benodigde onderscheidend vermogen om vaccin kandidaten uit te kunnen sluit op basis van zowel primaire (ciliostasis en werkzaamheid) als secundaire selectie criteria (antilichaamtiter). Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2^e groep 70% bescherming. Er is pas een significant verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significant verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%.

Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ (na challenge) is voldoende om te bepalen of de vaccin kandidaat verder zal worden ontwikkeld tot vaccin. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

Verder wordt door het combineren van vaccinkandidaten het aantal controle-dieren gereduceerd.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Geen van de vaccin kandidaten zijn voor dit doel al gebruikt of getest.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

De dieren worden gehuisvest in een isolator volgens de eisen van 2010/63/EU waarbij zitstokken als verrijkmateriaal worden aangeboden echter met uitzondering dat vanaf 7 dagen leeftijd de dieren gehuisvest worden op een volledige roostervloer zonder bedding. Het aanbieden van bedding in een isolator geeft een verhoogd risico op obstructie van het mestdesinfectie systeem en daarmee risico op ongewild vrijkomen van pathogenen in het milieu.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; 2xfixatie voor oculaire toediening; 2xoculaire toediening; fixatie voor bloedafname; huisvesting in een isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

Dieren die verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk

letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report

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.

310 dieren = 62.6% matig ongerief (gechallengde dieren ivm challenge, en gevaccineerde gechallengde dieren ivm hoeveelheid aan handelingen)

185 dieren = 37.4% licht ongerief (dieren tot 7 dagen leeftijd)

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren worden volgens protocol aangeboden voor sectie (onder andere voor ciliostasis)

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

>

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV

[REDACTED]
 J.C. van Houtenlaan 36
 1381 CP WEESP



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

Onze referentie
 Aanvraagnummer
 AVD224002016428
Bijlagen
 1

Datum 22 april 2016
 Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 17 februari 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments" met aanvraagnummer AVD224002016428. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 08 maart 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betrof antwoorden op door het secretariaat gestelde vragen betreffende tekstuele aanpassingen in de NTS, classificatie van het ongerief, beschrijving van de humane eindpunten en onderbouwing van de 3V's. U heeft hierbij een aangepaste NTS en een aangepaste bijlage dierproeven toegevoegd.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). De CCD is van mening dat de aanvraag voldoende informatie bevat over de doelstelling, het belang van de doelstelling, de haalbaarheid van het project en de 3V's en onderschrijft het belang van de doelstelling van het project. De CCD is van mening dat de doelstelling niet bereikt kan worden zonder het gebruik van dieren, en is van mening dat de 3V's voldoende zijn onderbouwd. Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

De eerste voorwaarde wordt toegevoegd om te voorkomen dat dieren onnodig worden ingezet in dierproeven. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel.

U kunt met uw project "Evaluation of several vaccine candidates against Infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments" starten. De vergunning wordt afgegeven van 22 april 2016 tot en met 1 maart 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 16 februari 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet. Wij hebben de DEC om aanvullende informatie gevraagd. Op 19 februari en 25 maart 2016 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. Deze aanvullingen waren bedoeld ter onderbouwing van het aangeboden advies aan de CCD.

Wij kunnen ons niet geheel vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Het advies van de DEC is onvoldoende onderbouwd om als grondslag voor dit besluit te kunnen dienen. De CCD heeft de aanvraag en alle onderliggende stukken bekeken en is daarna tot een oordeel gekomen.

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

Bezwaar

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

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

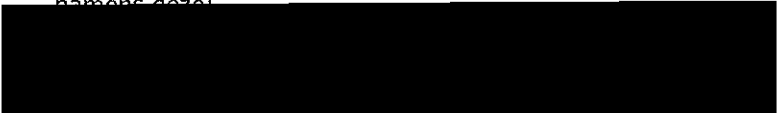
Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel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

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV (BIAHO)
Adres: Postbus 36
Postcode en plaats: 1381 CP WEESP
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 22 april 2016 tot en met 1 maart 2021, voor het project "Evaluation of several vaccine candidates against infectious Bronchitis in chickens for their residual pathogenicity and efficacy in vaccination/challenge experiments" met aanvraagnummer AVD224002016428, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO.

Het advies van de DEC is onvoldoende onderbouwd om als grondslag voor dit besluit te kunnen dienen.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 17 februari 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 8 maart 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 8 maart 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 16 februari 2016, ontvangen op 17 februari 2016, aangevuld op 19 februari en 25 maart 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 08 maart 2016.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Toegepast onderzoek	Kippen / SPF kippen	495	Matig	

Voorwaarden

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

-De 10 passages van backbone 3 worden in 2 sessies getest. De tweede sessie kan pas worden gestart als de eerste sessie is geëvalueerd. Op basis van die evaluatie moet worden beoordeeld of het testen van de tweede reeks van 5 kandidaten nog zinvol is. Dit dient te worden afgestemd met de IvD.

- In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in 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 een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

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

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier

niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

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

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

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

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.