

	Inventaris Wob-verzoek W16-19S								
		wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2016506								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x	x		x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven				x	x		x	
5	DEC-advies				x	x	x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Mails vraag antwoord 17-5-2016				x	x	x	x	
8	Reactie op vraag				x	x	x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	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>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 32600 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	PD ALT / Intravacc
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]
		KvK-nummer	
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
		Postbus	450
		Postcode en plaats	3720AL Bilthoven
		IBAN	NL69RBOS0569999014
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Ministerie van VWS
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] ☐ Dhr. ☒ Mw.
		Functie	Onderzoeksmedewerker
		Afdeling	[REDACTED]
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	☐ Dhr. ☒ Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 2 5 _ 0 4 _ 2 0 1 6
- Einddatum 2 5 _ 0 4 _ 2 0 2 1
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Bepalen van immuniserend vermogen van de nieuwe Working Seed Lot t.b.v. BCG vaccin
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC ALT
- Postadres Postbus 450, 3720 MA Bilthoven
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 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
- ☒ 1 x bijlage "beschrijving dierproeven"

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:

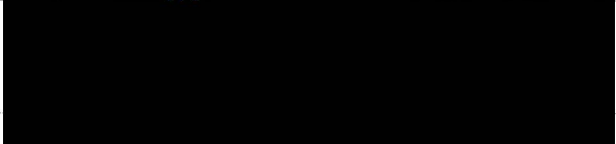
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan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

Naam 

Functie 

Plaats Bilthoven

Datum 31 - 03 - 2016

Handtekening 



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 32600
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Intravacc
- 1.3 Vul de titel van het project in. Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin Hyper reactivity (DTH) test.

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

produceert het *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccin. Dit vaccin is verkregen door de tuberculose-veroorzakende bacterie *Mycobacterium bovis* veelvuldig te "passeren" in een laboratorium omgeving. Het passeren is het overzetten van levend celmateriaal van een nutriënt arme omgeving naar een nutriënt rijke omgeving zodat deze cellen in leven gehouden kunnen worden en kunnen blijven groeien. Tijdens het passeren van de *Mycobacterium bovis* stam zijn er mutaties opgetreden die hebben geleid tot een afname van de virulentie van deze bacterie, waardoor BCG bruikbaar is voor het vaccineren van mensen ter voorkoming van Tuberculose. Naast deze specifieke toepassing van BCG, is al decennia bekend dat BCG een sterke aspecifieke stimulator is voor het immuunsysteem (Freund's adjuvant). Van deze eigenschap wordt voornamelijk gebruikt gemaakt bij de behandeling van zogenaamde niet-invasieve blaastumoren. Na het chirurgisch verwijderen van deze tumoren kan blaasspoeling met het BCG vaccin er voor zorgen dat het immuunsysteem in de blaas zodanig gestimuleerd wordt, dat de kans op terugkeer van tumorontwikkeling sterk verkleind wordt. Het is vereist om het immuno-stimulerend vermogen van een nieuwe BCG Working Seed Lot aan te tonen conform de Europese Farmacopee (Ph.Eur.) middels een Delayed Type of tuberculin Hyper (DTH) reactivity test. De BCG Working Seed Lot is het bacteriële materiaal waarmee de kweek gestart wordt voor het produceren van het betreffende BCG vaccin. De DTH test hoeft niet op iedere reguliere partij plaats te vinden, maar uitsluitend op de eerste batch welke geproduceerd vanuit een nieuwe Working Seed Lot (Ph.Eur 01/2009:1929). Middels dit project wordt een vergelijk gemaakt tussen de eerste nieuwe batch afkomstig van de nieuwe Working Seed Lot met een controle BCG vaccin afkomstig van de oude/bestaande Working Seed Lot.

Omdat cavia's gevoelig zijn voor mycobacteriën vereist de Ph.Eur. de DTH test, om te controleren of de nieuwe Seed Lot van BCG niet significant verschillend is van de voorgaande Seed Lot. Deze test wordt uitgevoerd door cavia's subcutaan in te spuiten met 1 ml van het BCG vaccin, afkomstig uit zowel de oude als de nieuwe Seed Lot. Na een periode van 6 weken worden de dieren intracutaan (injectie in de huid) geïnjecteerd met Tuberculin PPD. Na deze injectie zal er een ontstekingsreactie zichtbaar worden, in de vorm van een erythema op de plaats van injectie. Na 48 uur wordt de diameter gemeten van dit erythema. De gemeten waarden van de eerste batch BCG vaccin geproduceerd uit de nieuwe Working Seed moeten vergelijkbaar zijn met waarden zijn van het controle BCG vaccin afkomstig van de oude/bestaande Working Seed Lot.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het uiteindelijke doel van het project is het bepalen van het immuniserend vermogen van de nieuwe BCG Working Seed Lot conform wet- en regelgeving t.b.v. van de vrijgifte van deze Seed Lot.

3.3 Belang

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

Per jaar worden er wereldwijd meer dan 300.000 nieuwe gevallen van blaaskanker geconstateerd. In Nederland zijn dit ongeveer 10.000 mensen, waarbij 4000 gevallen de zogenaamde niet-invasieve vorm van blaaskanker hebben. Patiënten die deze niet-invasieve vorm van blaaskanker hebben, kunnen baat hebben bij een behandeling bestaande uit een blaasspoeling met het BCG vaccin (de zogenaamde blaasinstillatie). Deze behandeling wordt toegepast na operatieve verwijdering van een niet-invasieve tumor en kan het risico op een recidief aanzienlijk verlagen.

Om te controleren of de werkzaamheid van het BCG vaccin waarmee de blaasinstillatie wordt toegepast vergelijkbaar blijft tussen de verschillende Working Seed Lots van BCG, wordt iedere eerste batch, gemaakt uit een nieuwe Seed Lot vergeleken op werkzaamheid met een voorgaande batch uit een bewezen werkzame Seed Lot. Deze werkzaamheid wordt getest middels de in dit projectvoorstel omschreven DTH-test. Door deze test uit te voeren, kan gegarandeerd worden dat mensen met de niet-invasieve vorm van blaaskanker behandeling ondergaan met een bewezen werkzaam BCG vaccin.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Dit project omschrijft de uitvoering van de DTH-test. Voor het uitvoeren van één DTH test worden cavia's gebruikt. Per test zal één geslacht worden gebruikt. Dit om verschillen veroorzaakt door een verschil in geslacht uit te kunnen sluiten.

Op dag 0 worden alle cavia's geïmmuniseerd. cavia's met fysiologisch zout (negatieve controle), cavia's met BCG A (controle sample) en cavia's met BCG B (het te testen sample). Na 6 weken (dag 42) worden de flanken van alle dieren geschoren en intracutaan geïnjecteerd met 0,1 ml Tuberculin PPD. Na 48 uur (dag 44) worden de gevormde erythema's opgemeten in 2 richtingen die haaks op elkaar staan. Deze metingen worden bij elkaar opgeteld en gemiddeld. De gevonden data van het te testen BCG vaccin sample (BCG B) moeten gelijkwaardig zijn aan het controle sample (BCG A) zoals beschreven in de Ph.Eur. Van de waardes van het controle sample wordt een 70-130% gebied berekend. De gevonden waardes van het te testen sample hier binnen liggen. Als dit niet het geval is dan wordt de nieuwe Working Seed Lot niet worden vrijgegeven voor productie van nieuwe batches BCG vaccin. De dieren die geïmmuniseerd zijn met fysiologisch zout zullen geen erythema's ontwikkelen. Als deze dieren wel erythema's ontwikkelen dan is er sprake van een vals positieve reactie. In dit geval wordt test invalide verklaard.

De uitslag van de DTH-test wordt afgelezen aan de hand van de gevormde huidreactie. Hierdoor is het van groot belang dat de gevormde huidreactie goed afleesbaar is na 6 weken (+2 dagen). Hoewel er in dit projectvoorstel geen eis wordt gesteld aan het geslacht van de dieren, is het risico op bijvoorbeeld vechten bij de mannelijke dieren, in combinatie met de gewenste langdurige gezamenlijke huisvesting, groter. Om deze reden werden in het verleden uitsluitend vrouwelijke dieren gebruikt. Wanneer blijkt dat gezamenlijke huisvesting van de mannelijke dieren in de praktijk een probleem oplevert waardoor er invalide testen ontstaan en dus herhaling nodig is, dan zal het project op een passende manier gewijzigd worden.

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

produceert BCG vaccins vanuit Working Seed Lots. Elke nieuwe Working Seed Lot moet worden vrijgegeven op basis van immuno-stimulerend vermogen volgens wet & regelgeving van de Ph.Eur (zie 01/2009:1929)

Dit projectvoorstel heeft uiteindelijk 1 hoofdlijn:

Het testen van het BCG vaccin, dat geproduceerd is van uit de nieuwe Working Seed Lot, zodat bij positief resultaat het vaccin goedgekeurd kan worden en daarmee de nieuwe BCG Working Seed Lot kan worden vrijgegeven voor BCG vaccin productie.

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.

is een BCG vaccin fabrikant die de markt wil bedienen met zijn geproduceerde en vrijgegeven BCG vaccins. Om dit BCG vaccin te mogen produceren moet de Working Seed Lot vrijgegeven worden op immuno-stimulerend vermogen conform wet & regelgeving. voert deze analyse routinematig uit volgens een goedgekeurd en diermodel.

Wanneer het immuno-stimulerend vermogen van de Working Seed Lot voldoet aan de gestelde eisen, wordt deze vrijgegeven voor de productie van BCG vaccins. Bij onvoldoende immuno-stimulerend vermogen zal de Working Seed Lot afgekeurd worden en mag deze niet gebruikt worden voor de productie van BCG vaccin.

Op deze manier zorgt ervoor, dat de vaccins, die op de markt komen voldoen aan de gestelde eisen, zodat goede immuno-stimulerende BCG vaccins beschikbaar zijn voor de betreffende doelgroep (blaaskankerpatiënten).

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Bepaling van immuno-stimulerend vermogen van de eerste batch BCG vaccin voor blaasinstillatie, geproduceerd vanuit een nieuwe Working Seed Lot d.m.v. Delayed Type of tuberculin Hyper (DTH) reactivity test.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	1	Bepaling van immuno-stimulerend vermogen van de eerste batch BCG vaccin voor blaasinstillatie, geproduceerd vanuit een nieuwe Working Seed Lot d.m.v. Delayed Type of tuberculin Hyper (DTH) reactivity test.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Om het immuno-stimulerend vermogen van de nieuwe Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Working Seed Lot te bepalen, wordt de eerste batch BCG vaccin welke geproduceerd wordt vanuit deze nieuwe Working Seed Lot, geanalyseerd d.m.v. de Delayed Type of tuberculin Hyper (DTH) reactivity test. Deze DTH test wordt voorgeschreven door de Europese Farmacopee (Ph.Eur.), monograaf 01/2009:1929, en is verplicht voor het vrijgeven van de nieuwe Working Seed Lot. Met de vrijgave van de nieuwe Working Seed Lot, kan deze Seed Lot in gebruik genomen worden voor productie van het BCG vaccin.

In deze test wordt gecontroleerd of de eerste batch BCG vaccin, geproduceerd vanuit de nieuwe Working Seed Lot, een vergelijkbare immuunreactie induceert als het BCG controle (referentie) vaccin uit een bestaande Working Seed Lot.

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

Deze DTH test bestaat uit ☐ cavia's. Op dag 0 worden alle cavia's subcutaan geïmmuniseerd. ☐ cavia's met fysiologisch zout (negatieve controle), ☐ cavia's met BCG A (controle/referentie vaccin) en ☐ cavia's BCG B (te testen sample). Na een immunisatie periode van 6 weken (dag 42) worden de flanken van alle dieren geschoren en intracutaan geïnjecteerd met 0,1 ml Tuberculin PPD. Na 48 uur (Dag 44) worden gevormde erythema's (immunologische ontstekingsreactie) opgemeten in 2 richtingen die haaks op elkaar staan. Deze metingen worden bij elkaar opgeteld en gemiddeld. De dieren die geïmmuniseerd zijn met fysiologisch zout zullen geen erythema's ontwikkelen. Als deze dieren wel erythema's ontwikkelen dan is er sprake van een vals positieve reactie. In dit geval wordt test invalide verklaard.

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

Een statistische analyse c.q. power analyse is niet mogelijk.

B. De dieren

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

Voor het uitvoeren van een DTH-test wordt 1 geslacht gehanteerd (geen voorkeur voor mannelijke of vrouwelijke dieren) om eventuele verschillen in uitkomst, veroorzaakt door geslacht, uit te kunnen sluiten. De dieren wegen voor aanvang van de test 250 en de 350 gram en zullen gezamenlijk gehuisvest worden.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☒ Nee, ga door met vraag D.

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

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

☒ Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Het aantonen van het immuno-stimulerend vermogen van BCG vaccins middels een *in vivo* experiment (DTH test) wordt voorgeschreven door de Ph.Eur 01/2009:1929. Er is nog geen gevalideerd en geaccepteerd *in vitro* alternatief voorhanden. Zodra een alternatieve test beschikbaar komt waar geen proefdieren voor nodig zijn, zal onze organisatie deze test zo snel mogelijk implementeren.

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.

Om het immuno-stimulerend vermogen van iedere eerste batch BCG vaccin vanuit een nieuwe Working Seed Lot te testen, zal deze test ongeveer [] maal worden uitgevoerd gedurende de looptijd van dit project (5 jaar). Het aantal te testen Seed Lots hangt samen met het aantal batches welke vanuit een Working Seed Lot geproduceerd kunnen worden. Op dit moment wordt de maximaal haalbare grote per batch gehanteerd, een vergroting van de batches (wat zou leiden tot een vermindering in het aantal te testen Seed Lots) is niet mogelijk. Een vermindering van het aantal testen is verder niet mogelijk aangezien op iedere nieuw geproduceerde Working Seed Lot een DTH-test uitgevoerd moet worden.

Het verlagen van het aantal dieren per te testen vaccin is ook niet mogelijk, het minimaal aantal dieren per groep [] wordt al aangehouden.

Op het gebied van verfijning zal het volgende worden toegepast: Voor de huisvesting zal er kooiverrijking aanwezig zijn gedurende de hele dierproef (6 weken). Het subcutaan injecteren (immunisatie), het intracutaan injecteren (tuberculin PPD) en het euthanaseren (ketamine + xylazine gevolgd door pentobarbital) van de dieren zijn handelingen die fysiek ongerief kunnen veroorzaken bij de dieren. Dit injecteren en euthanaseren zal door getraind en bekwaam personeel worden uitgevoerd. Ook dit verlaagt het ongerief en verhoogt de verfijning van deze dierproef.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Het is wettelijk verplicht om de eerste batch BCG vaccin, geproduceerd vanuit een Nieuwe Working Seedlot, te controleren op het immuno-stimulerend vermogen middels een dierproef (DTH-test). Een goedgekeurd en vrijgegeven vaccin hoeft niet opnieuw getest te worden.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja > 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?

Er worden geen andere vormen van welzijnsaantasting verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

n.v.t.

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

n.v.t.

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ongerief classificatie voor de hele dierproef is 'licht'. Het subcutaan immuniseren en het intradermaal injecteren (tuberculin) veroorzaakt ongerief bij de dieren. De euthanasie methode wordt uitgevoerd onder anesthesie (ketamine + xylazine gevolgd door pentobarbital).

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.

Na immunisatie (injectie) met een BCG vaccin plus de intradermale injecties (injecties in de huid) met Tuberculin PPD, zijn de dieren niet meer geschikt voor andere doeleinden. De aanwezige antistoffen opgewekt door het BCG vaccin (immunisatie) en de huidreacties, veroorzaakt door Tuberculin PPD, zullen de resultaten van andere diertesten kunnen verstoren. Aan het einde van de dierproef worden om deze reden alle dieren geëuthanaseerd.

Hergebruik van de dieren middels bijvoorbeeld adoptie (of ander hergebruik) van de dieren is niet wenselijk aangezien de dieren geïmmuniseerd zijn met levend BCG, behorende tot de Biosafety Level 2 (BSL-2) organismen.

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

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

☒ Ja

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
2. Titel van het project: **Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin Hyper reactivity (DTH) test.**
3. Titel van de NTS: **Bepalen van immuniserend vermogen van de nieuwe Working Seed Lot t.b.v. BCG vaccin productie**
4. Type aanvraag:
 - ☐ **nieuwe aanvraag projectvergunning**
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC Alt**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ☐ ontvangen door DEC: **21-12-2015**
 - ☐ aanvraag compleet
 - ☐ in vergadering besproken: **07-01-2016**
 - ☐ anderszins behandeld
 - ☐ termijnonderbreking(en) van / tot: **07-01-2016 tot 15-01-2016**
 - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermin met maximaal 15 werkdagen
 - ☐ aanpassing aanvraag
 - ☐ advies aan CCD: 10-03-2016
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum: **07-01-2016**
 - Plaats: **Bilthoven**
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **7**
 - Aanwezige (namens) aanvrager: **verantwoordelijk onderzoeker**

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

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: **07-01-2016**

Strekking van de vraag / vragen:

- **Het belang van de test is onderbelicht t.o.v. het belang van het vaccin.**
- **De motivatie voor de sekse is onvoldoende.**
- **Waarom is er elk jaar een nieuwe Working Seed Lot nodig?**
- **Waarom zijn de dieren niet geschikt voor adoptie?**
- **Voorstel om in de NTS de tekst onder "projectvoorstel" te vereenvoudigen en om uit te leggen wat een Working Seed Lot is.**
- **Enkele tekstuele wijzigingen**

- Datum antwoord: **18-01-2016**

- Strekking van het (de) antwoord(en):
 - **Het belang van de test is verduidelijkt (tekst is herschreven).**
 - **In het kader van de motivatie voor het geslacht heeft de onderzoeker aangegeven dat ze in principe geen bezwaar hebben tegen het alternerend gebruik van beide seksen. Echter de uitslag van de DTH-test is afhankelijk van het correct kunnen aflezen van de gevormde huidreactie. Daarom is het van groot belang dat deze huidreactie nog goed afleesbaar is na 6 weken (+2 dagen). Wanneer in de praktijk blijkt dat bij gezamenlijke huisvesting de dieren gaan vechten en de huid hierdoor beschadigd raakt, zal het project hierop aangepast moeten worden (dan zal op dat moment besloten moeten worden wat de best passende oplossing is; of overstappen op alleen gebruik van vrouwelijke dieren of individuele huisvesting bij gebruik mannelijke dieren).**
 - **Vanuit één Working Seed Lot kan een bepaald aantal vaccin batches geproduceerd worden. Het aantal Working Seed Lots dat gemaakt en getest moet worden is afhankelijk van de grootte van de vaccin batch. Op dit moment wordt de maximaal haalbare grootte per batch gehanteerd. Dit antwoord is in de tekst opgenomen.**

- **De dieren worden geïmmuniseerd met levend BCG hetgeen behoort tot de Biosafety Level 2 (BSL-2) organismen. Om deze reden is adoptie niet wenselijk.**

- **In de NTS is de tekst onder projectvoorstel aangepast.**

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is **vergunningplichtig**.
2. Het project betreft een **nieuwe aanvraag**.
3. De DEC ALt heeft de competenties en de ervaring om te adviseren over dit project.
4. De DEC leden zijn niet betrokken bij het project en onafhankelijkheid en onpartijdigheid is gegarandeerd.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is wettelijk vereist.
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie "wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie" is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC ALt onderschrijft het belang van het testen BCG Working Seed Lots op werkzaamheid voorafgaand aan de productie van BCG vaccin. Dit is een vaccin dat toegepast wordt bij de nabehandeling van blaaskanker. De dierproeven die in dit project beschreven staan, worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde protocollen die beschreven staan in de richtlijnen van de Europese Pharmacopae (EP). Het is van essentieel belang om de werkzaamheid te bepalen voordat dit vaccin toegepast kan worden in een klinische setting.

4. De DEC ALt verwacht dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling van het project.
5. Er is geen sprake van "bijzonderheden op het gebied van de categorieën, omstandigheden of de behandeling van de dieren".
6. De DEC ALt acht de mate van ongerief - licht - realistisch ingeschat. Verwacht wordt dat de dieren ongerief zullen ondervinden van het subcutaan injecteren van het vaccin (licht ongerief) en het intradermaal injecteren van tuberculin (licht ongerief) en de daarop volgende huidreacties (licht ongerief).
7. Er zijn geen methoden die deze dierproeven geheel of gedeeltelijk kunnen vervangen. Het gaat om wettelijk vereiste testen waarvoor in de wet en regelgeving geen alternatief beschreven wordt. De onderzoekers hebben aangegeven proefdiervrije methoden zo snel mogelijk te implementeren, als deze beschikbaar komen.
8. Het gaat in dit project om wettelijk vereist onderzoek waarvoor het aantal dieren vastgelegd is in de daarvoor bestemde wet- en regelgeving. Het totaal aantal dierexperimenten is gebaseerd op een schatting van de BCG productie in de komende vijf jaar en het maximale volume van één Working Seed Lot. De aanvragers vroegen aanvankelijk om uitsluitend vrouwelijke cavia's te mogen gebruiken. Dit is in het verleden altijd zo gedaan. Het project bestaat uit [REDACTED] experiment). De richtlijn voor deze test (Ph.Eur 01/2009:1929) schrijft niet voor dat er dieren van één bepaald geslacht dienen te worden gebruikt. De commissie kan zich echter voorstellen dat de aanvragers per experiment slechts één geslacht willen gebruiken. Het gebruiken van dieren van beide geslachten in een experiment met drie groepen en een groepsgrootte van [REDACTED] lijkt de commissie niet alleen logistiek ingewikkeld, maar ook wetenschappelijk riskant. De aanvragers hebben zich echter wel bereid verklaard om de experimenten afwisselend met uitsluitend mannelijke en met uitsluitend vrouwelijke dieren uit te voeren. Zij zullen de leverancier vragen of deze mannelijke dieren kan leveren en zullen zich verdiepen in de vraag hoe mannelijke dieren met een zo groot mogelijke kans op succes sociaal gehuisvest kunnen worden. Hoewel de aanvragers geen ervaring hebben met het gebruik van mannelijke dieren in deze experimenten, nemen zij aan dat de kans groot is dat sociaal gehuisveste mannelijke dieren gaan vechten. Dit kan tot ernstige verwondingen leiden, wat niet alleen tot extra ongerief leidt,

maar ook kan interfereren met de uitleesparameter van de proef (de omvang van rode vlekken op de huid). Als blijkt dat de dieren elkaar verwondingen toebrengen, dient naar de mening van de DEC direct te worden ingegrepen door de dieren solitair te huisvesten. Het langdurig – de proef duurt zes weken – solitair huisvesten van de dieren leidt tot matig ongerief. Het solitair huisvesten van mannetjes in een proef waarin ook vrouwtjes worden gebruikt, roept bovendien de vraag op of de resultaten bij de vrouwen in groepshuisvesting (als dat logistiek al mogelijk zou zijn) wel zonder meer vergeleken kunnen worden met die bij de mannen. De DEC stelt daarom voor de onderzoekers vergunning te verlenen onder de voorwaarde dat zij voor de experimenten afwisselend uitsluitend mannelijke of vrouwelijke dieren gebruiken. Na de eerste proef met mannelijke dieren zouden zij moeten evalueren of de proef met mannelijk dieren haalbaar is. Als zou blijken dat mannen elkaar inderdaad verwondingen toebrengen, dan verdient het in de ogen van de DEC de voorkeur om voortaan deze experimenten uitsluitend met vrouwelijke dieren uit te voeren. Het belang van het voorkomen van een mogelijk fokoverschot van mannelijk dieren weegt in dat geval niet op tegen het extra ongerief voor de dieren en het risico dat de proef moet worden herhaald. Naar de mening van de DEC dient dan de vergunning te worden herzien (toestaan dat uitsluitend vrouwelijke dieren worden gebruikt).

9. Het project is in overeenstemming met de vereisten van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. In het project zal kooiverrijking worden toegepast. Er is geen sprake van substantiële negatieve milieu-effecten.
10. De DEC ALT heeft een kleine tekstuele wijzingen voorgesteld, maar is in het algemeen van mening dat de NTS begrijpelijk geformuleerd is en een evenwichtige samenvatting is van het project.

D. Ethische afweging

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

Het project heeft als doelstelling het bepalen van de werkzaamheid van BCG Working Seed Lots. Dit gebeurt door middel van een wettelijk vereiste dierproef. Er zijn geen alternatieven voorhanden die het dierexperiment zoals beschreven

in het projectvoorstel kunnen vervangen. De DEC ALT acht het van essentieel belang dat de werkzaamheid van dit product gewaarborgd wordt met als doel blaaskankerpatiënten zo optimaal mogelijk te kunnen behandelen.

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

De DEC ALT is van mening dat het belang van het bepalen van de werkzaamheid van BCG Working Seed Lots als uitgangsmateriaal voor de nabehandeling van blaaskanker opweegt tegen het ongerief dat de dieren zullen ondervinden als gevolg van de handelingen zoals beschreven in het projectvoorstel.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

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

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

PD Alt / Intravacc

Postbus 450
3720 BILTHOVEN


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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD326002016506
Bijlagen
2

Datum 4 april 2016
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 4 april 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD326002016506. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 32600
Naam instelling of organisatie: PD ALt / Intravacc
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: 
Straat en huisnummer: Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Postbus: 450
Postcode en plaats: 3720 AL BILTHOVEN
IBAN: NL69RBOS0569999014
Tenaamstelling van het rekeningnummer: Ministerie van VWS

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

Gegevens gemachtigde

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

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 25 april 2016
Geplande einddatum: 25 april 2021
Titel project: Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin
Titel niet-technische samenvatting: Bepalen van immuniserend vermogen van de nieuwe Working Seed Lot t.bv. BCG vaccin
Naam DEC: DEC ALT
Postadres DEC: Postbus 450, 3720 MA Bilthoven [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 468,-
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:



Functie:



Plaats:

Bilthoven

Datum:

31 maart 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

PD ALt / Intravacc



Postbus 450

3720 BILTHOVEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD326002016506

Bijlagen

2

Datum 4 april 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 4 april 2016

Vervaldatum: 4 mei 2016

Factuurnummer: 16700506

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD326002016506	€ 468,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 17 mei 2016 11:18
Aan: 'Info-zbo'
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: vraag bij aanvraag AVD326002016506
Bijlagen: CCD - AVD326002016506.pdf

Geachte [REDACTED]

In de bijlage het antwoord op uw vraag betreffende het niet valide verklaren van een DTH diertest en herhaling .
Mijn excuses voor de vertraging.

Met vriendelijke groet \ With kind regards,

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] | [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]



Please consider the environment before printing this E-mail

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Sent: woensdag 11 mei 2016 14:22
To: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Subject: FW: vraag bij aanvraag AVD326002016506

Geachte [REDACTED]

Op onderstaande vraag hebben wij nog geen antwoord ontvangen. Uw antwoord is van belang om het juiste aantal dieren in de beschikking op te kunnen nemen wanneer de CCD een besluit heeft genomen.

Met vriendelijke groet [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl (let op: nieuw emailadres!)

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 26 april 2016 9:32
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: vraag bij aanvraag AVD326002016506

Geachte [REDACTED]

U heeft een aanvraag tot projectvergunning gedaan, het betreft uw project "bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin dmv Delayed Type of tuberculin" met aanvraag nummer AVD326002016506.

Bij de behandeling hebben wij nog een vraag. In de bijlage dierproeven beschrijft u de mogelijkheid dat een test invalide wordt verklaard. Wordt de batch vaccin dan ongeldig verklaard of herhaald u de test dan?

Heeft u bij het aanvragen van [REDACTED] rekening gehouden met een mogelijke noodzaak tot herhaling?

Met vriendelijke groet, [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl (let op: nieuw emailadres!)

[REDACTED]

Memo

aan

– Centrale Commissie Dierproeven

behandeld door

functie | afdeling

e-mail

doorkiesnummer

onderwerp

Vraag bij projectvoorstel AVD3260020
16506

datum

13-mei-2016

blad

1/1

Geachte ,

Via deze weg zou ik graag een toelichting willen geven op de vraag welke gesteld is door de CCD.

In de bijlage van projectvoorstel AVD326002016506 staat inderdaad omschreven dat een test tot een invalide resultaat zou kunnen leiden indien er een vals positieve reactie zichtbaar is. Een andere mogelijkheid welke zou kunnen leiden tot een niet-valide test is dat de gevormde meetbare reactie van batch A uit een nieuwe Working Seed Lot niet vergelijkbaar is met de referentie- batch.

In beide gevallen zal eerst overleg gepleegd worden met een Qualified Person (QP) van het bedrijf. Op basis hiervan kan het volgende worden besloten:

- Een herhaling van het dierexperiment (dit is het meest waarschijnlijke in het geval van een vals positieve uitslag) of
- Het afkeuren van de geproduceerde batch BCG, waarna een nieuwe batch wordt geproduceerd. In dit geval zal ook de diertest herhaald moeten worden.
- Het afkeuren van de Working Seed Lot. In dit geval zal de diertest op de betreffende batch niet herhaald worden, maar zal pas een nieuwe test ingezet worden wanneer er een nieuwe Working Seed Lot is gemaakt.

Bovenstaande gevallen zijn echter nog niet voorgekomen binnen de historie van dit product. De kans hierop is erg klein, maar niet volledig uit te sluiten. Mocht een dierexperiment toch herhaald moeten worden doordat er een invalide test is ontstaan, dan hebben we voldoende aan de aangevraagde DTH-testen binnen dit project.

Hopende hiermee voldoende toelichting te hebben kunnen geven.

Met vriendelijke groet,



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

PD ALT/ Intravacc

Postbus 450
3720 AL Bilthoven

Centrale Commissie Dierproeven

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD326002016506

Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 18 mei 2016
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 4 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin" met aanvraagnummer AVD326002016506. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 26 april 2016 hebben wij u om aanvullingen gevraagd: de vraag betrof het aantal tests dat u heeft aangevraagd en de mogelijkheid dat een test invalide wordt verklaard en herhaald moet worden. U heeft niet gereageerd op onze vraag. Op 11 mei 2016 hebben wij u nogmaals in de gelegenheid gesteld deze vraag te beantwoorden. Op 17 mei heeft u de vragen beantwoord.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1a 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 "Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin" starten.

De vergunning wordt afgegeven van 18 mei 2016 tot en met 25 april 2021. De startdatum wijkt af van uw aanvraag omdat deze in het verleden ligt.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC ALT gevoegd. Dit advies is opgesteld op 10 maart 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie, nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Voor dit project moeten beide geslachten dieren gebruikt worden, per experiment wordt 1 geslacht gebruikt. Dit is vastgelegd in een specifieke voorwaarde. Deze voorwaarde

wordt niet expliciet gesteld in het advies aan de CCD maar het voorstel wordt wel beschreven in de beoordeling van de DEC. Daarom is het stellen van deze voorwaarde niet afwijkend van het DEC advies.

Daarnaast wordt de algemene voorwaarde over het beschikbaar komen van alternatieven gesteld. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

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

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

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

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

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

Meer informatie

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

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

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

Bijlagen

- Vergunning

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: PD ALT/ Intravacc
Adres: Postbus 450
Postcode en woonplaats: 3720 AL Bilthoven
Deelnemersnummer: 32600

deze projectvergunning voor het tijdvak 18 mei 2016 tot en met 25 april 2021, voor het project "Bepalen van immuniserend vermogen van BCG vaccin d.m.v. Delayed Type of tuberculin" met aanvraagnummer AVD326002016506, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC ALT. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeksmedewerker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 4 april 2016
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 4 april 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 4 april 2016;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 10 maart 2016, ontvangen op 4 april 2016;
 - d. De aanvullingen op uw aanvraag zoals ontvangen op 17 mei 2016.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Bepaling van immunostimulerend vermogen van de eerste batch BCG vaccin voor blaasinstillatie, geproduceerd vanuit een nieuwe Working Seed lot dmv Delayed type of tuberculin Hyper (DTH) reactivity test.	Cavia's (Cavia porcellus) / bij aanvang van de test wegen de cavia's tussen de 250 en 350 gram	30	Licht

Voorwaarden

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

Per individueel experiment worden dieren van 1 geslacht ingezet. De onderzoeker verdiept zich in de mogelijkheden tot het sociaal huisvesten van mannelijke cavia's. Wanneer bij het eerste experiment met mannelijke dieren blijkt dat de dieren elkaar beschadigen waardoor de huidreactie niet goed meer af te lezen is worden de dieren vanaf dat moment individueel gehuisvest. Wanneer dit zich voordoet volgt een terugkoppeling naar de CCD om voor vervolg experimenten mogelijk alleen vrouwelijke dieren in te zetten.

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

Datum

18 mei 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD326002016506

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

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

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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