

	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
	NTS2016509								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x		x	x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x			x	
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x					
6	DEC-advies			x					
7	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
8	Mails vraag en antwoord 19-5-2016				x		x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	
11	Mail terugkoppeling DEC 26-5-2016				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 10800 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>3 0 2 7 5 9 2 4</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer	3 0 2 7 5 9 2 4									
Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																
KvK-nummer	3 0 2 7 5 9 2 4																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Bolognalaan 50</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>12007</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>3501AA Utrecht</td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL27INGB0000425267</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Straat en huisnummer	Bolognalaan 50	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht					
Straat en huisnummer	Bolognalaan 50																
Postbus	12007																
Postcode en plaats	3501AA Utrecht																
IBAN	NL27INGB0000425267																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td>☒ Dhr. ☐ Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.															
Functie	[Redacted]																
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td>☒ Dhr. ☐ Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.															
Functie	[Redacted]																
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|---------------------|
| Startdatum | 0 1 _ 0 6 _ 2 0 1 6 |
| Einddatum | 0 1 _ 0 6 _ 2 0 2 1 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Vaccinatiestudies bij de kat
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------------------------|
| Naam DEC | DEC Utrecht |
| Postadres | Postbus 85500 3508 GA Utrecht |
| E-mailadres | dec-utrecht@umcutrecht.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1.187,00 Lege
- ☐ Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- ☐ Via een eenmalige incasso
- ☒ Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- ☒ Projectvoorstel
- ☒ Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- ☐ Melding Machtiging
- ☒ 2 x bijlage beschrijving dierproeven

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
 - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
 - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

Utrecht
15-01-2016



Format Projectvoorstel dierproeven

Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven

Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.

Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.

Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Vaccinaties vormen een effectieve methode ter bescherming tegen infectieziekten bij mens en dier. Van alle medisch handelen **is** vaccinatie veruit de meest (kosten-) effectieve, levens- en lijdensbesparende ingreep. Zo worden virusinfecties al decennialang bestreden door vaccins welke gebaseerd zijn op verzwakte of geïnactiveerde viruspreparaten, de zgn. klassieke vaccins. Door de technologische ontwikkelingen en de voortschrijdende inzichten in de immunologie en in de werkzaamheid van vaccins en adjuvantia zijn gedurende de laatste decennia vele nieuwe vormen van vaccins, adjuvantia en applicatiemethoden ontwikkeld waardoor de effectiviteit van de bescherming, de veiligheid (m.n. de bijwerkingen) en de beschikbaarheid van vaccins sterk zijn toegenomen.

Coronavirussen veroorzaken bij de kat naast enterale infecties (veroorzaakt door feline enterale coronavirus: FECV) ook een ernstige fataal verlopende systemische infectie genaamd Feline infectieuze peritonitis (FIP, veroorzaakt door FIPV). Verschillende experimentele vaccins zijn ontwikkeld maar deze geven geen of onvoldoende bescherming. Tegen FIPV is ooit een vaccin op de markt gebracht; het gebruik daarvan werd echter door de veterinaire beroepsverenigingen ontmoedigd wegens onvoldoende bewezen werkzaamheid in het veld en is in Nederland niet meer geregistreerd (Pedersen et al., 2014).

Enkele van de experimentele vaccins induceerden juist een versneld en ernstiger ziektebeeld (vaccin-induced enhancement of disease). Onderzoek aan de ontwikkeling van nieuwe en/of verbeterde vaccins en vaccinatiemethoden zal derhalve nog lang een belangrijke noodzaak blijven.

De te ontwikkelen vaccins hebben tot doel het opwekken van een solide immuniteit ter voorkoming of vermindering van de ernst en aard van klinische verschijnselen na een infectie. Daarnaast zal door het voorkómen van de infectie of reductie van virusvermeerdering het risico op transmissie worden verkleind. In dit experimentele stadium van vaccinontwikkeling kan het effect op klinische verschijnselen na een challenge infectie als belangrijkste uitleesparameter worden gezien. Echter het ontbreken of verminderen van klinische verschijnselen in de geïmmuniseerde dieren is het directe gevolg van de remming van de virusvermeerdering door de geïnduceerde immuunrespons. Voor het bepalen en begrijpen van de effectiviteit van vaccinatie strategieën zijn daarom niet alleen de klinische verschijnselen, maar ook andere parameters relevant, zoals de inductie van humorale en cellulaire immuniteit en het effect op de virusload in verschillende monsters (bloed, se- en excreta). In de immunisatie proeven, die voorafgaan aan de vaccinatie/challenge proeven zoals beschreven in de onderzoeksstrategie (3.4.1) wordt de inductie van de immuunrespons als een voorspellende waarde gezien voor de effectiviteit van het vaccin. De effectiviteit van het vaccin wordt vervolgens getest in een vaccinatie/challenge experiment."

We zullen ons richten op levend geattenueerde virusvaccins alsmede op geïnactiveerde en/of subunit vaccins. De levend geattenueerde vaccins zullen o.a. op

een gerichte manier gemaakt worden met behulp van reverse genetics [redacted]; Li et al., 2013). We streven hierbij naar virussen die wel een beschermende immuunrespons opwekken, maar die de dieren niet ziek maken. Voor de geïnactiveerde/subunit vaccins zullen we ons voor feline coronavirus (FCOV) richten op de inductie van mucosale immuniteit omdat we verwachten dat vaccin-induced enhancement of disease, die voor andere vaccins geobserveerd is, hiermee voorkomen kan worden. Voor FCOV vaccins zullen we ons bovendien niet alleen richten op bescherming tegen de dodelijke systemische variant FIPV maar ook richten op de bescherming tegen (relatief onschuldige) enterale stammen (FECV). Het FIPV ontstaat namelijk door mutaties in het FECV in de met FECV geïnfecteerde kat. Dieren worden dan ook niet besmet met de dodelijke variant, maar met de enterale stam [redacted]. Vanuit de enterale stam ontwikkelt zich een virulente FIP stam in de kat zelf. Aangezien FIPV ontstaat uit FECV, verwachten we dat bescherming tegen FECV indirect ook zal beschermen tegen FIPV. De subunit vaccins zullen uit verschillende vormen van recombinante eiwitten bestaan. [redacted]

Gezien de ethische en kostenaspecten van dergelijke studies wil de afdeling zich hierbij in principe steeds verzekeren van de interesse van vaccinbedrijven om de te ontwikkelen vaccins bij gebleken succes ook daadwerkelijk te doen registreren en in de praktijk toe te passen. Niet zelden wordt de afdeling vanwege haar expertise zelf door een vaccinbedrijf benaderd. Door deze betrokkenheid van de vaccinindustrie kan het onderzoek mede profiteren van de praktijkervaring en deskundigheid bij de bedrijven.

Referenties

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]
4. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. Vet J. 2014 Aug;201(2):123-32.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- d) 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?
- e) In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

De algemene doelstelling van het project is de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde vaccins en vaccinatiemethoden ter bescherming tegen coronavirus infecties in de kat.

Ons laboratorium heeft gedurende tientallen jaren van onderzoek aan vaccins grote ervaring en expertise op dit terrein opgebouwd. Het heeft zich daarbij vooral gespecialiseerd in het maken van nieuwe vormen van verzwakte levende virussen en van recombinante virale antigenen, in het uittesten daarvan in combinatie met bestaande of nieuwe adjuvantia en in het toedienen van de preparaten via bekende of nieuwe applicatieroutes.

Op grond van onze ervaring met betrekking tot de ontwikkeling van verzwakte levende virussen en recombinant virale antigenen waarop dit project voortborduurt, en onze samenwerking met partners uit het bedrijfsleven, ID-Lelystad, alsmede academia in binnen- en buitenland, denken we dat de haalbaarheid van het project groot is.

3.3 Belang

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

Goede vaccins bieden de meest effectieve bescherming tegen infecties. Met het ontwikkelen en naar de markt brengen van dergelijke vaccins is derhalve een groot gezondheids- en dus maatschappelijk belang gediend. Het onderzoek aan vaccinontwikkeling en vaccinverbetering dient bovendien ook een wetenschappelijk doel, aangezien de verworven inzichten sterk bijdragen aan onze kennis over infectieziekten en immunologie en over de pathogenese van infecties.

Over het specifieke belang van vaccins tegen de in dit project bedoelde virussen is in bovenstaande al het een en ander opgemerkt. Hieraan kan nog het volgende worden toegevoegd. De meest gevreesde virusinfectie bij katten is feline infectieuze peritonitis (FIP), veroorzaakt door het coronavirus FIPV. De infectie is lethaal en er bestaat geen enkele behandeling tegen noch een effectief commercieel vaccin, ondanks veel inspanningen. Infecties met FCoV zijn endemisch binnen de kattenpopulatie en binnen groepen katten is meestal 80-90% seropositief. Van de FCoV geïnfecteerde katten ontwikkelt ruwweg 5% de letale FIP infectie. Door onderzoek [REDACTED] is recentelijk vast komen te staan dat FIPV ontstaat door mutatie van een ander kattencoronavirus, het feline enteric coronavirus FECV [REDACTED]. Onze ontdekking vormde de basis voor een diagnostische test, door IDEXX op de markt gebracht, waarmee FIP in katten kan worden vastgesteld. Momenteel impliceert dit resultaat het advies aan de eigenaar om de kat in te laten slapen. De nieuwe inzichten bieden nu echter nieuwe aanvullende ideeën voor vaccinontwikkeling, welke niet alleen meer gericht zijn op FIPV maar ook op het voorkomen van infectie door de bron: FECV [REDACTED]. De resultaten verkregen met de vaccinatie studies met feline coronavirussen zal ook bijdragen aan onze kennis met betrekking tot vaccinontwikkeling aan andere coronavirussen. Bijvoorbeeld, een virus waar recent meer aandacht voor bestaat is het coronavirus van het varken, het porcine epidemische diarreevirus (PEDV) waarvoor ook nog geen effectief vaccin is ontwikkeld.

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]

3.4 Onderzoeksstrategie

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

In de algemene opzet van het project kunnen in principe 3 stadia worden onderscheiden: in vitro onderzoek, immunisatiestudies en vaccinatie/challenge studies.

In vitro onderzoek

Voordat de vaccinkandidaten in de immunisatiestudies getest worden, worden ze uitgebreid geanalyseerd in vitro. Dit betreft met name onderzoek naar de antigeniciteit van de vaccinkandidaten (aanwezigheid van de juiste epitopen). Dit wordt onderzocht met behulp van ELISA, maar ook met biolayer interferometry. De levend verzwakte virussen worden uitgebreid in vitro getest op hun groeicapaciteiten, bv door het maken van one-step en multi-step groeicurves. Alleen vaccinkandidaten met een juist antigeniciteitsprofiel worden op hun immunogeniciteit onderzocht.

Immunisatiestudies

In het eerste stadium van de dierpoeven worden de in het laboratorium bereide vaccinkandidaten (geïnactiveerde virussen, recombinante eiwitten of peptiden) onderzocht op hun immunologische werkzaamheid (immunogeniciteit) in modeldieren tenzij deze gegevens reeds beschikbaar zijn uit eerdere experimenten of literatuur. Vaccins dienen immers wel de bedoelde immuniteit (doorgaans antilichamen, soms cellulaire immuniteit) te induceren. Daartoe worden de vaccins, al dan niet opgenomen in een adjuvans, toegediend aan het dier door inspuiting (b.v. intramusculair, intradermaal of intra peritoneaal) of door bv orale, intranasale of rectale, of inhalatie-toediening, waarna een aantal effectiviteitsparameters wordt gemonitord b.v. door afname en analyse van lichaamsmonsters zoals feces, bloed of speeksel. Effecten op de gezondheid (veiligheid vaccin preparaat) worden ook in het modeldier meegenomen zoals bijv weging en temperatuurbepaling van de dieren

Vaccins gebaseerd op gedode virussen, (recombinante) eiwitten of peptiden worden doorgaans opgenomen in een adjuvans om het immuunsysteem te prikkelen. Herhaalde toediening is doorgaans noodzakelijk om de immuniteit voldoende te stimuleren. Aangezien adjuvantia van invloed zijn op de immunogeniciteit van de antigenen zullen verschillende adjuvantia onderzocht worden. Hierbij kan gedacht worden aan bv water-in-olie adjuvantia, AIOH, en ISCOM Matrix M (intramusculaire vaccinatie) en bacterial-like particles (mucosale vaccinatie). Welke vaccin-adjuvans combinaties getest zullen worden, is o.a. afhankelijk van ervaringen uit eerdere vaccinatie experimenten en gegevens uit de literatuur en zullen in een later stadium per dierproef bepaald worden. Er zal een standaard hoeveelheid van de verschillende antigenen worden toegediend die gebaseerd is op onze ervaringen en op de literatuur.

Het gebruik van muizen voor het testen van verschillende vaccin-adjuvans combinaties heeft verschillende voordelen zoals,

1. Grote toolbox muis maakt het mogelijk om immuunresponsen goed te analyseren.
2. Proeven kunnen snel worden uitgevoerd (tijdsbesparing)
3. Financiële redenen
4. Het gebruik van inbred dieren zal leiden tot een lager proefdiergebruik.

Voor een beperkt aantal vaccins willen we uitgebreid serologisch onderzoek doen om te kijken in hoeverre de geïnduceerde antilichamen kruisreageren met verschillende virusstammen (breedte immuunrespons). Omdat muizen voor dit doel niet voldoende bloed hebben zullen we de immunisaties uitvoeren in konijnen. Muis en konijn zijn geaccepteerde modeldieren voor het testen van vaccins bedoeld voor andere zoogdieren.

Vaccinatie/challengestudies

Als potentiële vaccinkandidaten zijn geselecteerd o.a. op basis van positieve immunisatiestudies (dwz. de bedoelde immuunparameters zoals antilichamen, en/of CTL's etc. worden zonder onacceptabele bijwerkingen geïnduceerd), wordt in het tweede stadium de daadwerkelijke bescherming van de dieren getest door een zgn. challenge infectie met het virus waartegen bescherming wordt beoogd. Hiertoe dient een zgn. challenge-model te worden gebruikt om het beschermende effect van de voorafgaande vaccinatie vast te kunnen stellen. Voor de feliene coronavirussen FIPV en FECV zijn deze challenge-systemen (en de betreffende virus-stocks) al beschikbaar. De bescherming door de vaccinatie wordt bepaald door verschillende klinische verschijnselen te monitoren. Tevens worden virologische parameters, met name de uitscheiding van het challengevirus vastgesteld in speeksel en/of feces. Afhankelijk van de infectie in

kwestie worden de dieren na enkele dagen of weken geëuthanaseerd, met dien verstande dat dieren die niet beschermd zijn en ziek worden voortijdig worden geëuthanaseerd op grond van de voor de betreffende infectie vooraf vastgestelde humane eindpunten.

De levende vaccins bestaan uit replicerende virussen die op allerlei manieren kunnen zijn verzwakt. Waar het hierbij om gaat is dat het virus zijn ziekteverwekkend vermogen (vrijwel) geheel moet zijn verloren maar nog wel voldoende immuniteit kan induceren. Wat hierbij als “voldoende” kan worden beschouwd is soms af te leiden uit de waarde van bepaalde parameters (b.v. neutraliserende antilichaam titers), maar dient uiteindelijk proefondervindelijk in een challenge experiment te worden vastgesteld. De veiligheid van specifieke levende katten coronavirus vaccins kan alleen in het doeldier worden onderzocht hetgeen een onderdeel is van de vaccinatie/challenge studies.

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 onderzoeksstrategie als hierboven beschreven (3.4.1), wordt vertaald in hoofdlijnen, hier in het kort weergegeven.

Voor alle vaccinatieproeven geldt in principe de volgende opzet: immunisatie(s) en daaropvolgend gezondheidsmonitoring van de dieren, waarna bescherming wordt getest door challenge-infectie en gezondheidsmonitoring. Aan het eind van de proef, of zoveel eerder als ethisch noodzakelijk is, worden de dieren geëuthanaseerd. Voor katten met een FECV challenge zal euthanasie niet altijd noodzakelijk zijn.

De volgende onderdelen waarvoor dierproeven zijn vereist kunnen worden onderscheiden:

1. Testen van verschillende antigeen-adjuvans combinaties in de muis (immunisatieproef)
Immunogeniciteit van verschillende (recombinant) viruseiwitten of geïnactiveerde virussen in aanwezigheid van verschillende adjuvantia wordt getest. Screening op antilichamen in bloed en mucosae. Tevens monitoring op eventuele bijwerkingen
2. Testen van geselecteerde antigeen-adjuvans combinaties in het konijn (immunisatie proef)
Dit wordt uitgevoerd indien er meer serum nodig is voor uitgebreide serologie
3. Testen van bescherming tegen FCOV in de kat (vaccinatie-challenge experimenten in doeldier)
Immunisatie met geselecteerde kandidaat vaccins waarna monitoring op bijwerkingen en analyse van de immuunrespons (systemisch en/of mucosaal). Na immunisatie wordt een challenge infectie uitgevoerd en het verloop van de infectie gemonitord

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.

Na uitgebreide in vitro analyse (o.a. op antigeniciteit) zullen geselecteerde vaccinkandidaten getest worden op hun immunogeniciteit voor zover deze gegevens nog ontbreken. Deze proeven zullen met name gebeuren in de modeldieren muis en, als er grotere hoeveelheden serum nodig zijn voor uitgebreide analyses, mogelijk ook in konijn. De gegevens uit de in vitro analyse en eventueel aanvullende immunisatiestudies zullen leiden tot een selectie van vaccinkandidaten (goede inductie van immuunrespons [hoogte en breedte] en weinig bijwerkingen). Indien potentiële kandidaten zijn vastgesteld (go/no go beslissing) worden deze vervolgens in challenge experimenten in de kat getest. De beschreven samenhang en volgorde van de immunisaties, de monitoring en de daaropvolgende challenge infectie zijn logisch en vormen de standaardprocedure voor dit soort studies.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Immunisatie van modeldieren (muis, konijn
2	Vaccinatie-challenge experimenten met FCOV
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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>1</td><td>Immunisatie van modeldieren (muis, konijn)</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Immunisatie van modeldieren (muis, konijn)
Volgnummer	Type dierproef					
1	Immunisatie van modeldieren (muis, konijn)					

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.

Vaccinkandidaten zullen eerst in vitro worden geanalyseerd (o.a. antigeniciteit). Geselecteerde vaccinkandidaten zullen of direct in het doeldier of eerst in modeldieren (muis, konijn) getest worden voordat deze in de doeldier kat zullen worden toegepast. Het doel van de immunisatie-experimenten in modeldieren is dan het vaststellen van de beste antigenen (recombinant eiwitten, geïnactiveerde vaccins), wijze van presentatie, de beste combinatie met adjuvantia en mogelijke bijwerkingen (veiligheid). Op dit moment is er nog geen definitieve keuze voor de te gebruiken adjuvantia gemaakt. Voorbeelden van adjuvantia die wel zijn voorzien zijn: water in olie, AIOH, Iscom Matrix M en bacterium-like particles (BLPs). De keuze van de adjuvantia zal in een later stadium gebeuren en worden gebaseerd op ervaringen uit eerder vaccinatieexperimenten en recente literatuurgegevens. Onder immunisaties wordt hier

verstaan de toediening, eenmalig of meerdere opeenvolgende malen, van een voor de betreffende virusinfectie relevant middel of middelen op een voor het doel passende wijze en via een voor het doel passende route. Immers, optimale strategieën voor het induceren van beschermende immuniteit tegen mucosale (b.v. respiratoir of enteraal), systemische of orgaaninfecties kunnen sterk verschillen.

De primaire uitkomstparameters zijn de immunologische effecten (m.n. de inductie van specifieke systemische en/of mucosale antilichamen) en daarnaast eventuele gezondheidseffecten c.q. bijwerkingen van de toedieningen (eetlust, koorts, locale reacties etc.).

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 eerder genoemde middelen, vaak gecombineerd met adjuvantia, hierna verder "vaccins" genoemd, kunnen op verschillende manieren worden toegediend, zoals door injectie b.v. in de spier, intradermaal of subcutaan, door inbrengen in de neus en/of mond.

De te immuniseren dieren zullen gerandomiseerd verdeeld worden over verschillende groepen, zodat verschillende vaccinkandidaten en adjuvantia met elkaar vergeleken kunnen worden. In elk experiment zullen dieren uit een controlegroep mock-gevacineerd worden. Eventueel zal een vaccinkandidaat, waarvan de inductie van de immuunresponse bekend is, als positieve controle meegenomen worden.

De dieren worden in groepen gehuisvest, maar dienen wel individueel gevolgd te kunnen worden (b.v. m.b.t. gewicht en serologie). Zij worden hiertoe gemerkt op verschillende manieren, b.v. door kleurtkens aan te brengen maar soms ook door oormerken.

De proeven worden geblindeerd uitgevoerd."

De vaccins zullen meerdere keren (geïnactiveerde vaccins of subunit vaccins) worden toegediend, doorgaans met een tussenpoos van enkele weken. Vaccinaties worden in immuuncompetente dieren uitgevoerd. Eventueel worden de dieren gesedeerd om stress geïnduceerd door vaccintoediening (bv intranasaal) te minimaliseren.

Immunisatieproeven worden doorgaans beëindigd door euthanasie enkele weken na de laatste toediening (totale duur van het experiment 7-12 weken; afhankelijk van het aantal immunisaties).

Onderdeel van de beoogde behandeling van de dieren is de monitoring van de gezondheidsstatus van de dieren (eventuele bijwerkingen antigen-adjuvans combinatie) en van de immunologische reacties in de dieren. Gezondheid zal in deze proeven naast door observatie (bv gedrag, houding, vacht) vnl. worden gevolgd door bepaling van het lichaamsgewicht (door individuele weging). Voor het volgen van de immunologische reacties zullen vooraf en tijdens de proef lichaamsmonsters worden genomen. Afhankelijk van de aard van de immunisatie betreft het hier monsters als bv bloed, speeksel of feces. De frequentie van afname van deze monsters is doorgaans niet vaker dan eens per week, vaak minder frequent, bv. 2- of 3-wekelijks.

Immunisatieproeven worden doorgaans beëindigd door euthanasie enkele weken na de laatste toediening zodat voldoende van de benodigde monsters (m.n. bloed/serum) voor verder onderzoek verzameld kunnen worden.

Op het eind van het experiment wordt wel gekeken of we voldoende serum hebben voor onze analyses. Als mogelijk wordt bekeken of de dieren voor een ander doel gebruikt kunnen worden of ter beschikking gesteld kunnen worden (b.v. voor onderwijs, ter adoptie). Dit zal dan met name gelden voor de konijnen

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

Doel van de immunisatiestudie is het verkrijgen van inzicht in de immunogeniciteit van de antigeen-adjuvans combinatie

Het minimaal benodigde aantal dieren voor het verkrijgen van een eenduidig resultaat (bepalen van de immunogeniciteit en beste vaccinkandidaat) wordt voorafgaand aan elke immunisatieproef bepaald door middel van een statistische berekening (zogenaamde power analyse). De belangrijkste parameters voor deze analyse zijn het (te verwachte) niveau van de geïnduceerde immuunrespons (bv antilichaam titers [zoals virusneutralisatietiters, of ELISA-titers] of CTL responsen), de variatie daarin en het minimaal gewenste meetbare onderscheid tussen de groepen. Deze parameters worden bepaald door eerder onderzoek dat is uitgevoerd door onze onderzoeksgroep of door gebruik te maken van data in de literatuur. Op basis van ervaringen met eerdere studies zullen niet meer dan 6 dieren per groep nodig zijn.

B. De dieren

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

a. Immuun-competente muizen (8-12 weken, spf, herkomst geregistreerd fokbedrijf) zullen gebruikt worden als modeldier om ze te immuniseren met recombinante viruseiwitten of geïnactiveerde virussen om een immuunrespons te induceren tegen FCoV.

Immunisatie vindt plaats met:

- Verschillende delen van het spike eiwit (geheel spike, S1, S2, NTD en CTD, geïnactiveerd virus) die getest worden met 2 adjuvantia (6 antigenen + 1 controle groep * 2 adjuvantia = 14 groepen van 6 muizen= 84 dieren).
- Verschillende vormen van presentatie (recombinant protein vs 3 verschillende nanoparticles) (4 vormen van presentatie + 1 controle groep * 2 hoeveelheden * 2 selected antigenen= 20 groepen van 6 muizen= 120 dieren).
- Verschillende adjuvantia (en toedieningsroute) (2 selected antigenen/presentatie vormen +1 controle groep*5 adjuvantia* 3 toedieningsroutes= 45 groepen van 6 dieren= 270 dieren).

Totaal: 84+120+270= 474 muizen

Eerdere experimenten hebben laten zien dat er verschillen kunnen zijn in immuunresponsen tussen mannen en vrouwen (o.a. Karnam G, Rygiel TP, Raaben M, Grinwis GC, Coenjaerts FE, Rensing ME, Rottier PJ, de Haan CA, Meyaard L. CD200 receptor controls sex-specific TLR7 responses to viral infection. PLoS Pathog. 2012;8(5):e1002710.). Om de variatie zo klein mogelijk te houden kiezen we ervoor om de muizenexperimenten met 1 geslacht uit te voeren, waarbij we kiezen voor het vrouwelijk geslacht. Het gebruik van vrouwelijke i.p.v. mannelijke muizen verkleint de kans op vechten tussen muizen (en dus het apart moeten plaatsen van muizen); bovendien zijn onze voorgaande experimenten (waarop we onze berekeningen baseren) ook met vrouwelijke muizen uitgevoerd.

De muis is het meest toegepaste modeldier in de ontwikkeling van vaccins, mede door de beschikbaarheid van een grote toolbox. Het bepalen van immunogeniteit van recombinante eiwitten/ geïnactiveerde virusvaccins in de muis wordt gezien als een goede afspiegeling van hetgeen als respons is te verwachten in het doeldier, in dit geval de kat. Zo zal het induceren van neutraliserende antilichamen bepaald worden door de structuur van de antigenen en niet door de gastheer en kunnen de antilichamen opgewekt in de muis bijvoorbeeld gebruikt worden om vast te stellen op welke eiwitfragmenten zich de neutraliserende domeinen bevinden. Deze zijn relevant voor de opname in potentiële vaccin kandidaten

b. Immuun-competente (volwassen) konijnen (8-12 weken oud, spf, herkomst geregistreerd fokbedrijf) zullen gebruikt worden voor immunisatiestudies met geselecteerde vaccins, voor als er meer serum nodig is voor uitgebreidere serologie, bv om de aard en breedte van de immuunrespons tegen heterologe virussen te bestuderen. Feline coronavirussen zijn RNA virussen waarbinnen antigene variatie zal voorkomen. Het vaststellen van de immuunrespons tegen

virusvarianten in het veld zal meer inzicht geven in de aard en voorkomen van antigene variatie. Omdat we voor deze proeven niet zozeer geïnteresseerd zijn in kwantitatieve (hoogte van de antlichaam levels) maar meer in kwalitatieve (breedte van de immuunrespons) verschillen denken we aan drie konijnen per groep voldoende te hebben om betrouwbare resultaten te verkrijgen. Immunisatie vindt plaats met:

- recombinante virus eiwitten of geïnactiveerde virussen. naar schatting max. 6 antigen-adjuvans combinaties in groepen van 3; schatting 18 konijnen)

Totaal aantal dieren:

muis: 474

konijn: 18

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.

Vaccinatie is de meest (kosten)effectieve methode ter bestrijding van infecties en ter voorkoming van infectieziekten. Voor het testen van verbeterde of nieuwe vaccins, vaccinformuleringen en vaccinatiemethoden zijn dierproeven onontkoombaar, aangezien er momenteel geen adequate alternatieven voor bestaan. Omdat vervanging dus geen optie is, is het beperken van het aantal benodigde dieren en van het toe te brengen leed het hoogst haalbaar.

De verschillende vaccinkandidaten worden voorafgaand aan de immunisatieproeven uitgebreid in vitro getest (zonder gebruik van proefdieren) op hun correcte vouwing, bioactiviteit en antigeniciteit.

Verder worden muizen en konijnen gebruikt als modeldieren om immunogeniciteit van de potentiële vaccinkandidaten aan te tonen alvorens te testen in het doeldier kat.

Bij deze immunisatieproeven wordt steeds gestuurd op het gebruik van een minimaal aantal dieren voor het verkrijgen van een betrouwbaar resultaat.

Leidend hierbij zijn de gevalideerde assays zoals antilichaamtiteraties, ELISA's en virus-neutralisatietiteraties die [REDACTED] beschikbaar zijn en waarvan de resultaten uit vorige experimenten gebruikt zullen worden voor de berekening van de minimale groepsgrootte die nodig is om significante verschillen tussen groepen te kunnen aantonen.

De immunisatieproeven hebben als belangrijk doel om het aantal vaccinkandidaten, formuleringen en vaccinatiemethodes te reduceren, voordat we deze gaan testen in de meer belastende vaccinatie-challenge proeven. Uit de immunisatieproeven zullen die vaccins geselecteerd worden die leiden tot hoge en brede immuunresponsen (gebaseerd op antilichaamtiteren; hoogte van de respons alsook het vermogen om niet-homologe virusstammen te herkennen zijn beide selectie criteria), zodat alleen de meest kansrijke kandidaten getest worden in de meer belastende vaccinatie-challenge experimenten. Indien gegevens over immunogeniciteit reeds voldoende uit de in vitro studies, uit gegevens uit eerdere studies of gegevens uit de literatuur onderbouwd kan worden, zal een immunisatieproef meestal niet nodig zijn.

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.

De ervaring leert dat immunisatieproeven over het algemeen niet bijzonder belastend zijn. De dieren kunnen bijvoorbeeld lichte koorts en/of locale reacties a.g.v. de toediening van de vaccins vertonen. Pijnbestrijding kan niet worden toegepast omdat dit de immuunreacties (de belangrijkste uitleesparameter) kan beïnvloeden. De dieren zullen in groepen gehuisvest worden en regelmatig gemonitord worden op gewicht en gedrag. Eventueel worden de dieren gesedeerd om stress geïnduceerd door vaccintoediening (b.v. intranasaal) te minimaliseren.

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.

NVT

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Te denken valt bijvoorbeeld aan lichte koorts en/of locale reacties a.g.v. de toediening van de vaccins.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Te denken valt bijvoorbeeld aan lichte klinische verschijnselen na vaccinatie tgv onbedoelde bijwerking van een adjuvans. De reactie t.g.v. de immunisatie kan variëren per toedieningsroute en gebruikt adjuvans en is waarschijnlijk belastender bij het toediening van een water-in-oil adjuvans intramusculair.

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

Veel van deze welzijnseffecten hangen samen met dosering; voorkomen of minimaliseren van de effecten kan dus worden nagestreefd door gebruik van geschikte lage doses. Bij onverwacht ernstige klinische verschijnselen zullen individuele dieren d.m.v. euthanasie uit de proef worden genomen.

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.

Omstandigheden waarbij toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is worden bij de immunisatie van modeldieren niet voorzien, maar zij kunnen ook niet geheel worden uitgesloten. Dieren kunnen immers onverwacht reageren op vooraf onschuldig ingeschatte antigeen-adjuvans combinaties. Gedurende de acclimatisatieperiode en tijdens het experiment worden standaard algemene klinische verschijnselen geobserveerd. A.gedrag (o.a. reactie op prikkels,

neurologische storingen)), B. Houding (o.a. opzetten van haren), C.gang/mobiliteit, D.voedingstoestand (lichaamsgewicht, 20% afname is kwalificatie 2, ernstig), E. verzorgingstoestand, F. andere in het oog springende afwijkingen. De score (0= normaal, 1=gering, 2= ernstige afwijking) wordt bijgehouden. Bij een ernstige afwijking dient het dier te worden geëuthanaseerd. De humane eindpunten zullen per werkprotocol in meer detail beschreven worden.

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

Minder dan 5%.

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.

Het ongerief zal kunnen variëren van licht ongerief tot matig ongerief. Dit kan ontstaan bij de volgende handelingen:

- toediening van de vaccins. De beoogde effecten van de vaccins zelf op het welzijn van de dieren wordt als licht, hooguit matig ingeschat (vaccins dienen uiteindelijk hooguit licht ongerief te veroorzaken). Van licht ongerief bij toediening zelf is bijvoorbeeld sprake wanneer oraal of oronasaal of oculair wordt toegediend. Ook de gebruikte adjuvantia kunnen ongerief veroorzaken. Matig wordt het b.v. wanneer dieren worden gevaccineerd door inspuiting (subcutaan, intradermaal, intramusculair, intraperitoneaal) van een water-in-oil adjuvans.
- Afname van monsters voor analyse. Het oraal, rectaal of neus-swappen, het bloedafnemen en het eventuele verdoven veroorzaken doorgaans stress en licht ongerief. Omdat er nog geen keuze voor de te gebruiken adjuvantia is gemaakt, is het niet goed mogelijk om een indicatieve procentuele onderverdeling van het ongerief aan te geven. De verwachting is echter dat de meeste dieren (schatting 80% licht ongerief zullen ervaren).

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De meeste dieren worden aan het eind van de proef gedood voor het verzamelen van bloed, omdat ze niet verder geschikt zijn voor andere experimenten en omdat ze de proefdierfaciliteit dienen te verlaten.

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

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

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		2	Vaccinatie-challenge experimenten met FCOV

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.

Het doel van de immunisatie-challenge experimenten is het testen van bescherming van de kat tegen infectie met FCOV (enterale FCOV en/of Feline infectieuze peritonitisvirus) na voorafgaande immunisatie. Hiertoe worden dieren allereerst gevaccineerd met een vooraf bepaalde vaccinkandidaat zoals beschreven in de corresponderende Bijlage Beschrijving Dierproeven onder Volgnummer 1, getiteld "Immunisatie van modeldieren" en vervolgens geïnfecteerd met het virus waartegen werd gevaccineerd. De primaire uitkomstparameters zijn de beoogde afwezigheid c.q. vermindering van klinische infectieverschijnselen en de afwezigheid c.q. vermindering van virusvermeerdering in de gevaccineerde t.o.v. ongevaccineerde dieren. Voor het testen van vaccin-gemedieerde bescherming is dit de standaardmethode en bestaan daarvoor momenteel voor feline coronavirussen geen in vitro alternatieven.

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.

Vaccinatie-challenge studie FCOV.

Dit betreft studies met zowel enterale FCOV stammen (FCEV) als met FIP inducerende stammen (FIPV)

De dieren zullen na immunisatie met geselecteerde vaccinkandidaten geïnfecteerd worden met het virus waartegen ze geïmmuniseerd werden (challenge). Voor challenge infectie met FCEV en FIPV zijn reeds goed gedefinieerde challenge virusstock aanwezig. Voorafgaand aan het experiment zullen de dieren random verdeeld worden in verschillende groepen. Controlegroepen zullen mock-gevaccineerd worden of alleen het adjuvans ontvangen.

De vaccins kunnen op verschillende manieren worden toegediend, zoals door injectie b.v. in de spier, intradermaal of subcutaan, door inbrengen in de neus en/of mond.

De vaccins kunnen eenmalig of meerdere keren worden toegediend. In het laatste geval kunnen, doorgaans met een tussenpoos van enkele weken, steeds dezelfde vaccins/vaccinformuleringen worden gebruikt of verschillende vaccins of formuleringen ("prime-boost vaccinaties"). Vaccinaties worden in immuuncompetente dieren uitgevoerd. Ter controle worden dieren mock gevaccineerd met PBS (controle levend-verzwakte vaccins) of adjuvans (controle dode vaccins, subunit vaccins).

Enkele weken na de laatste vaccinatie zullen de dieren gechallengeed worden. Deze challenge infectie wordt i.h.a. uitgevoerd via de natuurlijke route, dwz oro/nasaal in het geval van FCEV. Omdat het FIP virus zich in de natuur ontwikkelt vanuit een vermeerderend FCEV in de darm wordt voor FIP soms gekozen voor een andere route, namelijk intra-peritoneaal.

Een standaard vaccinatie-challenge experiment zal bestaan uit een primaire immunisatie op dag 0 gevolgd door enkele boosterimmunisaties (1-3) met een interval van 2-3 weken en een challenge infectie 3 weken na de laatste immunisatie. Na de challenge worden de dieren meerdere weken (6-8) vervolgd om de verschillende parameters (klinisch, virologisch, immunologisch) te bepalen en de effectiviteit van de vaccinatie vast te kunnen stellen.

Voorafgaand aan vaccinatie/challenge experimenten in katten zullen er transponders in de dieren geplaatst worden, zodat de temperatuur van de katten eenvoudig afgelezen kan worden.

Gedurende de hele proef zal de gezondheidsstatus van de dieren en zullen de immunologische reacties in de dieren gemonitord worden. Gezondheid zal in deze proeven naast door observatie en eventueel klinisch onderzoek vnl. worden gevolgd door bepaling van het lichaamsgewicht (door individuele weging) en lichaamstemperatuur(transponder). Voor het volgen van de immunologische reacties zullen vooraf en tijdens de proef lichaamsmonsters worden genomen. Afhankelijk van de aard van de immunisatie/challenge betreft het hier monsters als bv bloed, speeksel, of feces. De frequentie van afname van deze monsters is doorgaans niet vaker dan eens per week, vaak minder frequent, bv. 2- of 3-wekelijks. Dergelijke monsters zullen eveneens gebruikt kunnen worden voor het monitoren van infectieus vaccin of challenge virus.

De dieren worden in groepen gehuisvest. De experimenten worden geblindeerd uitgevoerd.

Op het eind van het experiment worden de dieren geëuthanaseerd indien de benodigde monsters (m.n. bloed/serum/weefsel) voor verder onderzoek

verzameld dienen te worden. Euthanasie gebeurt in ieder geval indien de challenge een FIP inducerende stam betreft. Indien weefselmonsters niet noodzakelijk zijn na challenge met een enterale FCOV stam, kunnen dieren eventueel voor andere doeleinden (onderwijs, adoptie) worden aangeboden.

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

In een beschermingsproef worden één of meer (potentiële) vaccins getest in groepen van dieren welke daarna gechallengeed worden met een FCOV infectie. De minimale omvang van een proef is 2 groepen, wanneer 1 vaccin wordt geëvalueerd t.o.v. 1 mock-gevaccineerde controle, maar meestal zullen meerdere vaccinkandidaten c.q. -formuleringen tegelijkertijd getest worden.

Het benodigde aantal dieren per groep nodig voor het verkrijgen van een eenduidig resultaat is afhankelijk van het doel van de betreffende proef en van de variatie in de kritische uitleesparameters. In een simpel format gaat het om het testen van de reductie van ziekteverschijnselen of van challenge virus replicatie-niveau's/uitscheiding voor 1 vaccin. In meer complexe situaties gaat het b.v. om het vergelijken van de effectiviteit van bescherming door verschillende vaccinkandidaten, toegediend met verschillende adjuvantia en/of via verschillende methoden. In alle gevallen gaat het om vergelijking van resultaten tussen groepen dieren en zullen de groepsgroottes worden bepaald door de mate van de te onderscheiden effecten. Daarbij zullen statistische berekeningen de basis vormen van de te kiezen groepsgrootte, gebaseerd op de aard van de relevante beschermingsparameter(s), de verwachte variatie daarin binnen de groepen en het minimaal gewenste meetbare onderscheid tussen groepen.

De ervaring met eerdere studies leert dat een groepsgrootte van 5-6 katten meestal voldoende is om significante verschillen tussen groepen te detecteren.

B. De dieren

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

Voorzien wordt dat de volgende vaccinatie-challenge experimenten zullen worden uitgevoerd :

Vaccinatie/challenge experimenten in katten (herkomst geregistreerde fok, 3-4 maanden) tegen FCoV (FECV en/of FIPV) . Schatting: max 4 vaccinstudies met 4 verschillende groepen (3 vaccingroepen en 1 controle). Dit betekent max $4 \times 4 \times 6 = 96$ katten.

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.

Hergebruik van dieren is na challenge met FIPV niet mogelijk gezien de aard van de infectie (virulent coronavirus). Infectie met het FECV verloopt in de meeste katten subklinisch tot mild en veroorzaakt een persisterende infectie in katten (zie onze referentie Vogel et al., 2010). Overwogen zal worden de controledieren uit deze aanvraag (niet gevaccineerd, wel challenge-geïnfecteerd met FECV) te hergebruiken voor therapeutische behandeling van de persisterende FECV infectie. Recent zijn daarvoor enkele kandidaat-therapeutica succesvol in vitro getest.

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.

Vaccinatie is de meest (kosten)effectieve methode ter bestrijding van infecties en ter voorkoming van infectieziekten. Voor het testen van verbeterde of nieuwe vaccins, vaccinformuleringen en vaccinatiemethoden tegen FCOV is voor het bepalen van effectiviteit een challengeproef onontkoombaar, aangezien er momenteel geen adequate alternatieven voor bestaan. Omdat vervanging dus geen optie is, is het beperken van het aantal benodigde dieren en van het toe te brengen leed het hoogst haalbaar. Dit wordt nagestreefd op een aantal manieren. Een ervan is het beperken van het aantal challenge proeven (oplopend tot ernstig ongerief) door het reduceren van het aantal vaccinkandidaten, vaccinformuleringen en vaccinatiemethoden, wat kan worden bereikt d.m.v. de voorafgaande, minder belastende immunisatieproeven in modeldieren. Evenals bij deze immunisatieproeven wordt bij de beschermingsproeven steeds gestuurd op het gebruik van een minimaal aantal dieren voor het verkrijgen van een betrouwbaar resultaat door middel van een power analyse. Een belangrijke randvoorwaarde hierbij zijn de reeds vooraf gevalideerde uitleesparameters.

Daarnaast wordt ernaar gestreefd om verschillende vaccins tegelijkertijd naast elkaar te testen zodat er minder controlegroepen nodig zijn.

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.

Gedurende de acclimatisatieperiode voorafgaande aan het experiment zullen de katten worden gewend aan de omgeving en verzorgers/onderzoekers. Deze acclimatisatie en socialisatieperiode zal ook de handelingen die gedurende het experiment uitgevoerd dienen te worden vergemakkelijken. Daarnaast is aandacht voor socialisatie een voorwaarde voor de katten die afhankelijk van het type experiment na afloop ter adoptie aangeboden kunnen worden. Als nodig zullen de dieren gedurende de vaccinatie, inoculatie en monsternamen kortdurend gesedeerd worden. Pijnbestrijding zal niet worden toegepast omdat dit kan interfereren met de immuunrespons. De noodzaak tot pijnbestrijding is ook niet te verwachten. De dieren zullen na challenge dagelijks gevolgd worden om eventueel optredend ongerief door ziekteverschijnselen tgv de challenge infectie goed te monitoren en onnodig leiden zoveel mogelijk te voorkomen.

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.

n.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☒ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Dieren worden mogelijk kortdurend gesedeerd tijdens de vaccinatie, inoculatie en indien nodig voor monsternamen (m.n. bloedafname). Pijnbestrijding is echter niet mogelijk omdat dat mogelijk interfereert met de immuunrespons. Uitzondering hierop vormt het inbrengen van de transponder bij de katten. De dieren zullen hiervoor kort gesedeerd worden en als nodig (na overleg met dierenarts) tijdelijk pijnstilling krijgen.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De dieren kunnen ongerief ondervinden van het toedienen van het vaccin en/of het challenge virus. Dieren kunnen ziek worden als gevolg van de challenge infectie. Challenge met FECV geeft geen of hooguit lichte verschijnselen bestaande uit milde diarree. Challenge met FIP leidt tot een systemische infectie met koorts.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Infectie met virus

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

Maatregelen, met uitzondering van goed monitoren van de gezondheidstatus van de dieren, niet mogelijk; euthanasie zodra humaan eindpunt bereikt wordt

J. Humane eindpunten

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

☐ Nee > Ga verder met vraag K.

☒ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Hier dient onderscheid te worden gemaakt tussen een infectie met FECV en FIPV. Na challenge infectie met FECV is het bereiken van humane eindpunten op basis van de challenge niet te verwachten. Infectie met FIPV geeft meer systemische verschijnselen die invloed kunnen hebben op het algemeen welzijn van het dier.

Criteria die gehanteerd zullen worden zijn lichaamsgewicht, ernstige gedragsafwijkingen (neurologische storingen, lichaamshouding, lethargie), recidiverend koorts, en niet/minder eten en drinken. De humane eindpunten zullen per experiment in het werkprotocol gedefinieerd worden.

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

Uitgaande van 2 vaccinstudies met FECV (geen human eindpunt bereikt) en 2 studies met FIPV (ong 40% humaan eindpunt bereikt) is de inschatting dat voor de aanvraag van de gehele studie maximaal 20% van de dieren het humane eindpunt zal bereiken.

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 verwachting is dat de helft van de katten zal worden gebruikt in een vaccinatie-challenge experiment met FIPV en de andere helft met FECV.

Voor challenge infectie met FECV.

Het ongerief als gevolg van de immunisatie wordt geschat op licht. Ongerief als gevolg van monsternamen (m.n. bloed) licht tot matig (indien sedatie nodig is) en ongerief door de challenge infectie licht. (subklinisch of geringe diarree, geen algemene systemische verschijnselen). De ervaring met bloedafname bij katten uit eerdere experimenten laat zien dat de meeste katten goed zijn te prikken zonder sedatie. Aanname is dat gemiddeld 20% van de katten eventueel een sedatie nodig heeft en dus matig ongerief zal ervaren. 80% licht ongerief

Voor challenge infectie met FIPV

Het ongerief zal kunnen variëren van licht tot ernstig. Het ongerief als gevolg van de immunisatie wordt geschat op licht. Het ongerief als gevolg van monsternamen (m.n. bloed) als licht tot matig (indien sedatie nodig is). Het ongerief als gevolg van de infectie kan variëren van licht (beschermd door vaccinatie), matig (tot eind van de studie gedeeltelijk beschermd en geringe algemene systemische verschijnselen) tot ernstig (niet beschermd door vaccinatie en euthanasie op grond van bereikende humane eindpunten). Ongerief wordt op de tweede plaats veroorzaakt door de monitoring activiteiten. Het oraal, rectaal of neus-swappen veroorzaken doorgaans stress maar licht ongerief.

Van de FIPV challenge groep zal naar schatting meer dan de helft beschermd zijn door de vaccinatie. Dit betekent dat we verwachten dat ongeveer 40% licht, 20-30% matig (sedatie en/of gedeeltelijk beschermd) en 30-40% ernstig ongerief (controlegroepen en niet beschermde dieren) zal ondergaan.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De meeste dieren dienen aan het eind van de proef gedood te worden voor het verzamelen van organen en bloed. Daarnaast zijn de dieren niet verder geschikt voor andere experimenten en dienen ze de proefdierfaciliteit te verlaten. Als het niet nodig is om de dieren te doden voor het verzamelen van bloed/serum en organen wordt er per experiment bekeken of de dieren voor andere doeleinden (onderwijs/adoptie) ter beschikking gesteld kunnen worden. Dit is met name het geval indien de challenge wordt uitgevoerd met een FECV stam. Omdat FeCV endemisch voorkomt in de kattenpopulatie is adoptie dan ook een optie

In een enkel geval zal hergebruik van de dieren worden overwogen als hierboven beschreven onder C.

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2016.II.811.011
2. Titel van het project : Ontwikkeling van vaccins tegen coronavirus infecties in de kat
3. Titel van de NTS : Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat

4. Type aanvraag:

- ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
☐ wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht
Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ☒ ontvangen door DEC: 09-03-2016
☐ aanvraag compleet:
☒ in vergadering besproken: 16-03-2016
☐ anderszins behandeld:
☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 18-03-2016 tot
☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermin met max. 15 werkdagen:
☐ aanpassing aanvraag:
☒ advies aan CCD: 31-03-2016

7. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- 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: 18-03-2016
- Strekking van de vragen:

Niet Technische Samenvatting

- 3.1 Beschrijving doelstellingen: De DEC verzoekt u de tekst tussen haakjes te verwijderen.

Bijlage 1

- B. De dieren: De DEC adviseert u een brug te maken voor de translatie van de muis naar de kat en daarbij duidelijk te beschrijven waarom de bevindingen in de muis relevant zijn voor de kat. Is bijvoorbeeld de immunogeniciteit in de muis vergelijkbaar met die van de kat?
- K. Classificatie van ongerief: U spreekt over neus-en. Dit woord klopt niet, graag aanpassen naar de correcte term.

Bijlage 2

- K. Classificatie van ongerief: De DEC verzoekt u het woord gering overal aan te passen naar licht.
- Datum antwoord: 24-03-2016
- Strekking van de antwoorden:

Niet Technische Samenvatting

- 3.1. De tekst tussen haakjes is verwijderd.
- Bijlage 1
- B. De dieren: De suggestie is verwerkt in de toegevoegde laatste alinea onder B onder a).
- K. Classificatie van ongerief: 'Neus-en' is aangepast en veranderd in 'neus-swappen'.

Bijlage 2

- K. Classificatie van ongerief: Het woord 'gering' is aangepast naar 'licht'.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag: Ja

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 (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.

4. Vanwege betrokkenheid bij het voorliggende project is – met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid – het betreffende DEC-lid niet betrokken bij de advisering.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- ☒ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
- ☐ uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
- ☐ uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord.
- ☐ wettelijk vereist.

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een reëel belang. Infecties met coronavirussen zijn endemisch binnen de Nederlandse kattenpopulatie. De coronavirussen kunnen naast enterale infecties ook een ernstig fataal verlopende systemische infectie genaamd Feline Infectieuze Peritonitis (FIP) veroorzaken. Tot op heden heeft men nog geen vaccins kunnen ontwikkelen die voldoende bescherming bieden tegen deze infecties . Daarom wil de aanvrager met behulp van de voorliggende projectaanvraag bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde vaccins en vaccinatiemethoden ter bescherming tegen coronavirusinfecties in de kat. De kennis die verkregen wordt met dit project zal in de toekomst ook kunnen bijdragen aan de vaccinontwikkeling ter voorkoming van coronavirusinfecties bij andere diersoorten.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het project is opgebouwd uit een tweetal logisch op elkaar volgende fasen. In de eerste fase worden immunisatiestudies in muizen en konijnen uitgevoerd met veelbelovende vaccinkandidaten die geselecteerd zijn uit *in vitro* studies (welke geen onderdeel zijn van deze projectaanvraag) (bijlage 1). De vaccinkandidaten die de bedoelde immuunparameters zonder ongewenste bijwerkingen induceren worden in de tweede fase gebruikt voor challengestudies in katten (bijlage 2). Met deze experimenten kan de werkzaamheid en veiligheid van de vaccinkandidaten vastgesteld worden. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.

5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
- ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
- ☐ Gefokt voor dierproeven (11)

- ☐ Zwerfdieren (10h)
- ☒ Hergebruik (1e lid 2)
- ☐ Huisvesting en verzorging
- ☐ Locatie: instelling vergunninghouder (10g)

De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Mogelijk worden niet-gevaccineerde katten met een geïnduceerde persisterende FECV-infectie in de toekomst ingezet voor *in vivo* onderzoek waarin therapeutica getest worden die in *in vitro* onderzoek veelbelovende resultaten opleverden.

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het cumulatief ongerief in bijlage 1 is voor 80% van de dieren licht en voor 20% van de dieren matig. Dit ongerief is het gevolg van de immunisatie (licht of matig ongerief, afhankelijk van de immunisatieroute en het adjuvans) en de monsternamen (licht ongerief). In bijlage 2 wordt voor de bepaling van het ongerief onderscheid gemaakt tussen de twee coronavirusinfecties die geïnduceerd worden. Van de katten waarbij een enterale infectie geïnduceerd wordt zal naar schatting 80% licht ongerief ervaren en 20% matig ongerief. Dit ongerief wordt veroorzaakt door de immunisatie (licht ongerief), de challenge (licht ongerief) en de monsternamen (licht of matig ongerief, afhankelijk van of sedatie noodzakelijk is). Van de katten waarbij FIP geïnduceerd wordt zal naar schatting maximaal 40% van de dieren ernstig ongerief ervaren, maximaal 30% matig ongerief en 30% licht ongerief. Dit ongerief is het gevolg van de immunisatie (licht ongerief), monsternamen (licht of matig ongerief, afhankelijk van of sedatie noodzakelijk is) en challenge (licht tot ernstig ongerief, afhankelijk van de werkzaamheid van het vaccin).
In bijlage 1 houdt men rekening met een uitval van maximaal 5% ten gevolge van onverwachte bijwerkingen van antigeen-adjuvans combinaties. In bijlage 2 houdt men rekening met een uitval van maximaal 20%, omdat katten met een geïnduceerde FIP ernstig ongerief kunnen ondervinden – en zodoende het humane eindpunt bereiken – wanneer het te testen vaccin niet werkzaam blijkt te zijn.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. De processen die betrokken zijn bij de inductie van immuniteit en het optreden van eventuele bijwerkingen zijn dusdanig complex, dat deze niet voldoende betrouwbaar in *in vitro* of *in silico* na te bootsen zijn. Om de doelstelling van dit project te kunnen behalen zijn *in vivo* experimenten noodzakelijk.
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. Eerst worden experimenten uitgevoerd in modeldieren (in muizen en konijnen), zodat de meest immunogene en veilige vaccinkandidaten geselecteerd kunnen worden voor de vervolgexperimenten in het doeldier (de kat). Door het gebruik van inbred modeldieren is de variatie tussen dieren kleiner,

waardoor het mogelijk is om het aantal dieren per groep dat nodig is om verschillen tussen groepen te kunnen detecteren te reduceren.

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. De onderzoeksgroep heeft veel ervaring met vergelijkbare experimenten en de te verrichten experimentele handelingen. Vaccinkandidaten worden eerst uitgebreid *in vitro* getest voordat ze worden ingezet in de immunisatieproeven. Uit de immunisatieproeven zullen vaccins geselecteerd worden die positieve resultaten opleverden (dat wil zeggen een adequate immuunrespons induceren zonder teveel bijwerkingen te veroorzaken), zodat alleen de meest kansrijke vaccins worden ingezet in de meer belastende challengeproeven. Wanneer de challengeproeven uitwijzen dat een vaccin onvoldoende bescherming biedt, dan worden de betreffende dieren tijdig geëuthanaseerd op grond van vooraf nauwkeurig gedefinieerde humane eindpunten. Eerdere experimenten hebben uitgewezen dat de immuunrespons tussen mannelijke en vrouwelijke muizen kan verschillen. Om deze ongewenste variatie te voorkomen worden de immunisatieproeven alleen in vrouwelijke muizen uitgevoerd. Dit heeft als voordeel dat de dieren in groepen gehuisvest kunnen worden en dat gegevens uit voorgaande experimenten gebruikt kunnen worden voor de powerberekeningen. Voor een aantal experimenten zullen konijnen ingezet worden, omdat de af te nemen hoeveelheid serum groter is dan bij muizen en uitgebreidere serologie mogelijk maakt.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op grond van de onder C genoemde overweging is de DEC van mening dat het belang van de doelstelling – het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde vaccins en vaccinatiemethoden ter bescherming tegen coronavirusinfecties in katten – reëel is. Alle DEC-leden zijn van mening dat het voorliggende project in haar huidige vorm beschouwd kan worden als een toetsbare eenheid. De oorspronkelijke versie van het project werd destijds door een van de DEC-leden (en door de CCD) niet beschouwd als een toetsbare eenheid, omdat het belang te abstract was (het voorkomen van verschillende ziekten bij verschillende dieren en de mens) en het te verwachten ongerief variabel (variërend van licht tot ernstig). In het voorliggende project is het belang van de doelstelling wel helder, aangezien het betrekking heeft op één virus dat in één diersoort verschillende aandoeningen kan veroorzaken. Het ongerief dat de dieren tijdens de challengeproeven zullen ervaren is op voorhand lastig in te schatten en zal – net als in de oorspronkelijke versie van het project – variëren van licht tot ernstig ongerief. Een dergelijke onzekerheid is inherent aan challengeproeven en vormde daarom voor de DEC geen belemmering bij de ethische afweging. De DEC is van mening dat voor de juiste onderzoeksstrategie gekozen is, en dat de beschreven experimenten noodzakelijk zijn voor het bereiken van de doelstelling. De DEC is ervan overtuigd dat bij de dierproeven adequaat invulling gegeven zal worden aan de vereisten op het gebied van

vervanging, vermindering en verfijning. De DEC is unaniem van mening dat de doelstelling opweegt tegen het ongerief dat de dieren zullen ondervinden, en dat het gebruik van proefdieren voor dit project ethisch aanvaardbaar is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

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

☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Dierexperimentencommissie Utrecht



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**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
AVD108002016509

Bijlagen

2

Datum 6 april 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 6 april 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD108002016509. 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: 10800
Naam instelling of organisatie: Universiteit Utrecht
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 30275924
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

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 juni 2016
Geplande einddatum: 1 juni 2021
Titel project: Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat
Titel niet-technische samenvatting: Vaccinatiestudies bij de kat
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.187,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam:



Functie:



Plaats:

Utrecht

Datum:

5 april 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UU-ASC
Instantie voor Dierenwelzijn
Postbus 80.011
3508 TA UTRECHT


**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
AVD108002016509
Bijlagen
2

Datum 6 april 2016
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 6 april 2016
Vervaldatum: 6 mei 2016
Factuurnummer: 16700509
Ordernummer: CB.841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD108002016509	€ 1.187,00

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.

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 19 mei 2016 14:29
Aan: 'Info-zbo'
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: besluit aanvraag AVD108002016509

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED]

Hartelijk dank voor deze mail.

Wat betreft de immunisatie in modeldieren zouden we een maximaal aantal van drie (3) immunisaties willen opnemen in het protocol. Dit ook op basis van ervaringen met immunisaties met virale eiwitten.

Graag hoor ik van u of dit zo voldoende informatie is en of ik zelf nog aanpassingen dien te maken in het projectvoorstel.

Met vriendelijke groet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Utrecht

The Netherlands

Email: [REDACTED]

Tel: [REDACTED]

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Sent: dinsdag 17 mei 2016 13:39
To: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Subject: besluit aanvraag AVD108002016509

Geachte [REDACTED]

U heeft bij de CCD een aanvraag tot projectvergunning ingediend. Het betreft het project: "vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat" met aanvraagnummer AVD108002016509. Uw aanvraag is besproken in de vergadering en de CCD heeft het voornemen uw aanvraag te vergunnen. Wij willen echter op 1 punt verduidelijking aan u vragen: in bijlage 3.4.4.1 Immunisatie in modeldieren (muis, konijn) beschrijft u dat de dieren wanneer nodig meerdere keren geïmmuniseerd worden. Kunt u een maximaal aantal voor de immunisaties aangeven?

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!)



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007
3501AA Utrecht

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
AVD108002016509

Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 20 mei 2016

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 6 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat" met aanvraagnummer AVD108002016509. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 17 mei 2016 hebben wij u een vraag gesteld over het aantal immunisaties in bijlage 3.4.4.1. Op 19 mei 2016 heeft u geantwoord dat het aantal immunisaties maximaal 3 zal zijn. Dit antwoord is toegevoegd aan het dossier en betrokken bij de beoordeling.

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 voorwaarden betreffende artikel 10, lid 1 sub a. van de wet worden gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 juni 2016 tot 1 juni 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Beoordeling achteraf

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

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 31 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. Aanvullend worden twee algemene voorwaarden gesteld. Dit om te voldoen aan datgene wat voortkomt uit artikel 10a. van de wet.

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.

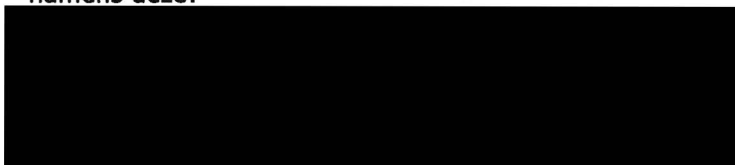
Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel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

Adres: Postbus 12007

Postcode en woonplaats: 3501AA Utrecht

Deelnemersnummer: 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 juni 2016 tot 1 juni 2021, voor het project "Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat" met aanvraagnummer AVD108002016509, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 6 april 2016
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 6 april 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 6 april 2016;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 31 maart 2016, ontvangen op 6 april 2016;
 - d. Aanvullingen op uw aanvraag ontvangen op 19 mei 2016.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Immunisatie van modeldieren (muis, konijn)	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	474	20% Matig 80% Licht
Immunisatie van modeldieren (muis, konijn)	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	18	20% Matig 80% Licht
Vaccinatie-challenge experimenten met FCOV	Katten (<i>Felis catus</i>)	96	20 % Ernstig 25 % Matig 55% Licht

Voorwaarden

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

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk juni 2022 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IVD.

Datum

20 mei 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD108002016509

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 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

Datum

20 mei 2016

Onze referentieAanvraagnummer
AVD108002016509

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.

Levensloofdossier

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloofdossier bijgehouden worden.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 26 mei 2016 14:13
Aan: dec-utrecht@umcutrecht.nl
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD108002016509

Geachte DEC Utrecht,

Op 06-04-2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Vaccinatiestudie tegen coronavirussen in de kat' met aanvraagnummer AVD108002016509.

De CCD heeft de aanvrager gevraagd voor het aantal immunisaties in bijlage 3.4.4.1 een maximum aantal aan te geven. De aanvrager heeft geantwoord dat dit maximaal 3 immunisaties zullen zijn. Dit antwoord is toegevoegd aan het dossier.

De CCD heeft besloten uw advies te volgen en de aanvraag te vergunnen. Aanvullend hieraan zijn de twee algemene voorwaarden die volgen uit artikel 10 van de wet verbonden aan de vergunning. Daarnaast is voor dit project een beoordeling achteraf vereist vanwege de ongerief classificatie Ernstig.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl