

Inventaris Wob-verzoek W17-18										
nr.	document NTS 2016570	wordt verstrekt				weigeringsgronden				11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g		
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel			x						
3	Niet-technische samenvatting oud			x						
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1 oud			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2 oud			x						
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3 oud			x						
7	DEC-advies				x		x	x		
8	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
9	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x		
10	Reactie verzoek aanvulling vergunninghouder				x		x	x		
11	Reactie verzoek aanvulling DEC				x		x	x		
12	Bijlage beschrijving dierproeven 1 nieuw			x						
13	Bijlage beschrijving dierproeven 2 nieuw			x						
14	Bijlage beschrijving dierproeven 3 nieuw			x						
15	Niet-technische samenvatting nieuw	x								
16	Advies CCD		x							x
17	Beschikking en vergunning				x		x	x		



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven *Administratieve gegevens*

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																		
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td colspan="2">Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td colspan="2">[Redacted]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>55530133</td><td></td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]		KvK-nummer	55530133										
Naam instelling of organisatie	Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv																			
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																			
KvK-nummer	55530133																			
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>J.C. van Houtenlaan</td><td>36</td></tr><tr><td>Postbus</td><td colspan="2">postbus 36 (1380AA Weesp)</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>1381CP</td><td>Weesp</td></tr><tr><td>IBAN</td><td colspan="2">NL52DEUT0265175240</td></tr></table>	Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan	36	Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)		Postcode en plaats	1381CP	Weesp	IBAN	NL52DEUT0265175240							
Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan	36																		
Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)																			
Postcode en plaats	1381CP	Weesp																		
IBAN	NL52DEUT0265175240																			
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td colspan="2">Boehringer Ingelheim AHO</td></tr><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td colspan="2">[Redacted]</td></tr><tr><td>Afdeling</td><td colspan="2">Animal Investigations Group</td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td colspan="2">[Redacted]</td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td colspan="2">[Redacted]</td></tr></table>	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO		(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	Animal Investigations Group		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO																			
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																		
Functie	[Redacted]																			
Afdeling	Animal Investigations Group																			
Telefoonnummer	[Redacted]																			
E-mailadres	[Redacted]																			
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td colspan="2"></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres					
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.																		
Functie																				
Afdeling																				
Telefoonnummer																				
E-mailadres																				

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 6 - 2016 |
| Einddatum | 1 - 6 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ontwikkeling vaccin tegen de ziekte van Marek
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|---------------------------|
| Naam DEC | DEC BIAHO |
| Postadres | postbus 36 (1380AA Weesp) |
| E-mailadres | |

4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1441 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

3x bylage

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

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

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

Naam

Functie

Plaats

Weesp

Datum

26 - mei - 2016

Handtekening



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul de titel van het project in. **Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate**

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

[201604]

De ziekte van Marek (MD) is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve vaccinatie en economische schade bij uitbraken. De ziekte van Marek komt wereldwijd voor en ondanks de wettelijk verplichte vaccinatie treden er geregeld uitbraken op in gevaccineerde koppels. Het Marek virus (MDV) is zeer besmettelijk en jonge kuikens zijn zeer gevoelig voor infectie. Ondanks dat dieren vanaf ongeveer 16 weken resistent zijn blijven reeds geïnfecteerde dieren levenslang virus uitscheiden. Behandeling van de ziekte is niet mogelijk en bestrijding is gericht op preventie door middel van vaccinatie van eendagskuikens. Vaccins geformuleerd met een MDV serotype 2 kunnen bescherming bieden tegen MD, echter wanneer een serotype 2 wordt gecombineerd met een HVT vaccin veroorzaakt dit een synergistische werking. Voor de ontwikkeling van een dergelijk combinatie-vaccin is reeds een HVT vaccin geproduceerd, en worden in dit project twee serotype 2 isolaten getest op de mate van bescherming tegen MDV.

Ondanks dat serotype 2 isolaten niet pathogeen zijn wanneer toegepast in kuikens, dienen de kandidaten voor registratiedoeleinden allereerst te worden getest op veiligheid zoals voorgeschreven staat in de Europese Pharmacopee monograaf 0589, en beschreven in dierproef 3.4.4.1. Indien de twee kandidaten veilig toe te dienen zijn, wordt de bescherming tegen MD getest in dierproef 3.4.4.2. Omdat het HVT vaccin als mono-vaccin eveneens voldoende mate van bescherming tegen MDV zou kunnen veroorzaken wordt ook het HVT vaccin in deze dierproef getest op werkzaamheid. In deze fase van de ontwikkeling van het combinatie-vaccin is het namelijk nagenoeg onmogelijk de twee componenten al te combineren. Indien blijkt dat de bescherming na toediening van het HVT vaccin groter of gelijk zal zijn dan na toediening van de twee serotype 2 vaccins zal het project gestaakt worden.

Van de meest geschikte serotype 2 kandidaat uit 3.4.4.1 en 3.4.4.2 wordt in commerciële dieren (met MDA) de dosering van het virus bepaald dat nog effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een zeer virulent plus (vv+) veldvirus.

In een volgend project zal de combinatie van de twee kandidaten verder getest gaan worden.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

De algemene doelstelling is het ontwikkelen van een veilig en werkzaam combinatie vaccin tegen de ziekte van Marek. Om deze doelstelling te behalen wordt allereerst in dit projectvoorstel twee vaccinkandidaten getest op veiligheid en werkzaamheid zoals beschreven in de Europese Pharmacopee. De meest geschikte kandidaat wordt getest op werkzaamheid in commerciële kippen (met MDA) met behulp van het vv+ challengemodel (ontwikkeld in project 201502). In een volgend project zal de combinatie van de twee kandidaten verder getest gaan worden.

3.3 Belang

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

De ziekte van Marek is een pluimveeziekte met grote economische impact zowel direct (vanwege kosten en toediening vaccins) als indirect (vanwege uitbraken van de ziekte waaronder in gevaccineerde koppels). Preventie van de ziekte is alleen mogelijk door de

wettelijk verplichte vaccinatie met een veilig en werkzaam vaccin.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Voor dit project worden twee serotype 2 isolaten onderzocht op veiligheid zoals voorgeschreven in de Europese Pharmacopee. In een opvolgende dierproef worden de kandidaten getest op werkzaamheid tegen een virulente en zeer virulente MDV, waarbij het reeds ontwikkelde HVT vaccin waarmee het isolaat wordt gecombineerd ter vergelijking wordt meegenomen. Vervolgens wordt de werking van de meest geschikte kandidaat getest met het zeer zeer virulente (vv+) challengemodel in dieren met MDA.

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

Veiligheid- en werkzaamheidstudies voor het testen van het vaccin in SPF en commerciële kippen.

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.

Het moet in dierproeven aangetoond worden of het vaccin virus van de twee kandidaten voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend maar nog voldoende in staat is om na toediening een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn. Alleen als veilig geteste kandidaten zullen worden getest op werkzaamheid en vervolgens zal alleen de meest geschikte kandidaat worden getest in een werkzaamheid studie in commercieel verkrijgbare dieren (met MDA) om de minimale immuniserende dosering in het doeldier waarvoor het vaccin is bedoeld te bepalen.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates
2	201604.2 Efficacy of two serotype 2 vaccine candidates against v and vv MD challenge
3	201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling vaccin tegen de ziekte van Marek
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Marek / pluimvee/ challengemodel/ vaccin

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten gemaakt door preventieve vaccinatie en economische schade bij uitbraken. De ziekte van Marek komt wereldwijd voor en ondanks de wettelijk verplichte vaccinatie komen geregeld uitbraken voor onder gevaccineerde koppels dieren door de opkomst van nieuwe agressieve stammen. Het virus is zeer besmettelijk en jonge kuikens zijn zeer gevoelig voor infectie. Ondanks dat dieren vanaf 16 weken niet meer ziek kunnen worden, blijven reeds besmette dieren levenslang virus uitscheiden. Behandeling van de ziekte is niet mogelijk en bestrijding is gericht op voorkomen van de ziekte. Voor dit doel wordt een beter werkzaam vaccin ontwikkeld volgens wettelijk voorgeschreven veiligheid- en werkzaamheid dierproeven.
---	--

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het voorkomen van de ziekte van Marek is alleen mogelijk door een (wettelijk verplichte) vaccinatie met een veilig en werkzaam vaccin. Alleen op deze manier kunnen uitbraken voorkomen worden die het welzijn van de dieren aantast, en het produceren van gezonde voedselproducerende dieren in gevaar brengt.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Diersoort: Kippen Maximaal 540 dieren
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Voor het testen van de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin krijgen dieren het vaccin of het virus toegediend en kunnen ziekteverschijnselen gaan vertonen. Dieren die ziek worden kunnen matig tot ernstig ongerief ondervinden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief: maximaal 320 dieren Ernstig ongerief: maximal 220 dieren
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden in het kader, of na afloop van de dierproef gedood.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopeia.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal dieren per groep is gebaseerd op de aantallen zoals beschreven in de Europese Farmacopee.
4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Kippen zijn het doeldier en kunnen niet worden vervangen voor een andere diersoort.

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

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

De dierproeven worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Bijlage Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

22400

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

BIAHO bv

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer

Type dierproef

3.4.4.1

Wettelijk vereist

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.

[201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates]

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van deze dierproef is het testen van twee serotype 2 vaccinkandidaten of het vaccin virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend aan kuikens. De veiligheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin virus is veilig wanneer na toediening geen klinische verschijnselen van de ziekte van Marek worden gezien of macroscopische leasies bij sectie.

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.

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de veiligheid van het vaccinkandidaat getest door 40 SPF-dieren intramusculair (groep 1 en 2 voor twee serotypes) 10x de hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Veertig SPF-dieren (groep 3) krijgen een hoeveelheid Marek's Disease virus toegediend zodat minstens 70% van de dieren de ziekte ontwikkelen. Groep 1 en 2 worden tot 120 dagen na toediening geobserveerd, groep 3 tot 70 dagen na toediening.

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

De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor.

B. De dieren

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.
120 dieren totaal (3x40); 80 dieren tot 120 dagen leeftijd, en 40 dieren tot 70 dagen leeftijd.**

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.

De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van de veiligheid van het vaccin virus zoals voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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.

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

X Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening; toediening intramusculair op één-dag-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (40 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

40 dieren (groep 3)

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.

Ernstig 40 dieren

Matig 80 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Alle overlevende dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	22400				
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	BIAHO bv				
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>3.4.4.2</td><td>Toegepast onderzoek</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.2	Toegepast onderzoek
Volgnummer	Type dierproef				
3.4.4.2	Toegepast onderzoek				

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[201604.2 Efficacy of two serotype 2 vaccine candidates against v and vv MD challenge]

Het doel van deze dierproef is het testen van de twee serotype 2 vaccinkandidaten, indien als veilig getest in dierproef 3.4.4.1., op de mate van bescherming tegen een virulente en zeer virulente MDV. Omdat het HVT vaccin als mono-vaccin eveneens voldoende mate van bescherming tegen MDV zou kunnen veroorzaken wordt ook het HVT vaccin in deze dierproef getest op werkzaamheid. In deze fase van de ontwikkeling van het combinatie-vaccin is het namelijk nagenoeg onmogelijk de twee componenten al te combineren.

De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer dan 80% is.

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.

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid van de kandidaten getest door 30 SPF dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en geëthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie.

Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin	Challenge	Aantal dieren
1	Serotype 2 #1	Virulent MDV	30
2	Serotype 2 #1	Very virulent MDV	30
3	Serotype 2 #2	Virulent MDV	30
4	Serotype 2 #2	Very virulent MDV	30
5	HVT	Virulent MDV	30
6	HVT	Very virulent MDV	30
7	control	Virulent MDV	30
8	control	Very virulent MDV	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.
240 SPF kippen van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd**

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.

De aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Geen van de vaccinkandidaten is voor dit doel al getest.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin subcutaan (160 dieren); toediening challenge-materiaal (240 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (60 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

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

beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

60 dieren (groep 7 en 8) = 25%

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.

Ernstig 60 dieren

Matig 180 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Alle overlevende dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model]

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van dit experiment is het testen van de meest geschikte kandidaat uit 3.4.4.1 en 3.4.4.2 in commerciële dieren (met MDA) bij welke dosering het virus nog effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een zeer virulent plus (vv+) veldvirus. De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer of gelijk dan 80% is.

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.

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid getest door 30 commerciële dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd ter validatie van het model, en ter vergelijking worden 30 ongevaccineerde commerciële dieren gebruikt om de susceptibiliteit van de dieren vast te stellen. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en na 70 dagen geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie. De dosering van het vaccin wordt naar aanleiding van de resultaten van 3.4.4.1 en 3.4.4.2

bepaald, waarbij de verdunningstappen rondom $10^{3.2}$ TCID₅₀ zo klein mogelijk zullen worden gekozen. Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin dosis	dieren	Challenge	Aantal dieren
1	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
2	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
3	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
4	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
5	Control	SPF	Vv+	30
6	Control	MDA positief	Vv+	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; 150 commerciële dieren, bij voorkeur een ras dat genetisch dicht bij de SPF dieren ligt, en 30 SPF kippen, van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd.

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.

De aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De vaccinkandidaat is voor dit doel nog niet getest.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin (120 dieren); toediening challenge-materiaal (180 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (90 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden

gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

120 dieren (50% groep 1-4, en groep 5 en 6) = 67%

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.

Ernstig 120 dieren

Matig 60 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Alle dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
Nog niet bekend
 2. Titel van het project
Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate
 3. Titel van de NTS
Ontwikkeling vaccin tegen de ziekte van Marek
 4. Type aanvraag:
 - ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
 5. Contactgegevens DEC:
 - DEC BI Weesp
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC 24 maart 2016
 - aanvraag compleet 24 maart 2016
 - in vergadering besproken 04 april 2016
 - anderszins behandeld via mail aanvullende informatie 13 mei 2016
 - aanpassing aanvraag 23 mei 2016
 - advies aan CCD 23 mei 2016
 7. Eventueel horen van aanvrager
 - In vergadering van 04 april 2016 heeft de onderzoeker het project toegelicht en vragen van de DEC beantwoord
 - Plaats Weesp
 - Aantal aanwezige DEC-leden 6, 1 lid heeft via email en telefonsich inbreng gehad
 - Aanwezige (namens) aanvrager [REDACTED]
 - Strekking van de vragen en antwoorden
- Project

Vraag DEC: hoe wordt de combinatie van serotype 2 vaccin en HVT vaccin toegediend en wordt er een combinatie vaccin nu al geformuleerd? Antwoord onderzoeker: de twee componenten worden

23 mei 2016
uiteindelijk gecombineerd in 1 toediening maar kunnen in dit stadium nog niet als combinatie geproduceerd worden.

Vraag DEC: worden bewust niet pathogene stammen gebruikt voor het vaccin? Antwoord onderzoeker: ja, dit heeft als voordeel dat er minder risico is op restpathogeniteit in het geattenueerde vaccin.

Vraag DEC: komt het vv+ challenge materiaal uit project 201603? Antwoord onderzoeker: nee het komt uit project 201502.

Bijlage 3.4.4.1

Vraag DEC: zijn de 40 dieren die gechallengeed worden nodig? Antwoord onderzoeker: de 40 gechallengeed dieren zijn vereist volgens EP en dienen om aan te tonen dat de gebruikte kippen gevoelig zijn voor Marek virus en dat dus restpathogeniteit in het geattenueerde vaccin in deze dieren kan worden aangetoond.

Bijlage 3.4.4.2

Vraag DEC: waarom zijn er geen andere uitleesparameters meegenomen dan vermeld in de EP?

Antwoord onderzoeker: er is geen informatie beschikbaar dat andere parameters een meerwaarde hebben voor het experiment maar die kunnen wel leiden tot meer ongerief (zoals bloedafname).

Vraag DEC: hoe wordt de dosis voor het challenge virus bepaald? Antwoord onderzoeker: de dosis komt uit de resultaten van project 201603.

Vraag DEC: waarom worden er twee challenge stammen gebruikt? Antwoord onderzoeker: het gaat om selectie van de beste kandidaat voor het vaccin en het is van te voren niet zeker of die het beste in de v of vv challenge kan worden geselecteerd.

Vraag DEC: er wordt vermeld dat er getest wordt met 1 dosis. Wat wordt beschouwd als 1 dosis?

Antwoord onderzoeker: van Marek vaccins is bekend dat de dosis ongeveer 1000 TCID50 is om een goede bescherming te krijgen en toch veilig te zijn.

Vraag DEC: is het HVT materiaal eerder als vaccin getest? Antwoord onderzoeker: nee, dit wordt de eerste keer dat we het HVT materiaal als vaccin gaan testen.

Vraag DEC: de EP eis is een relatieve bescherming van 80%. Betekent dit dat 20% van de gevaccineerde dieren ook risico lopen op ernstig ongerief? Antwoord onderzoeker: dat is niet de verwachting. Er wordt uitgegaan van 100% bescherming van de gevaccineerde dieren en dus laag ongerief.

Vraag DEC: waarom wordt het vaccin subcutaan toegediend en het challenge materiaal intramusculair?

Antwoord onderzoeker: het vaccin moet toegediend volgens EP met de methode die naar verwachting de minste bescherming geeft en dat is SC. Het challenge virus moet volgens EP IM worden toegediend.

Bijlage 3.4.4.3

Vraag DEC: is de groep met SPF dieren hier wel nodig? Antwoord onderzoeker: ja, het is belangrijk om te bevestigen dat er gechallengeed is met een materiaal dat bij onbeschermden dieren tot Marek verschijnselen leidt.

Vraag DEC: welke kandidaat wordt in dit onderzoek getest en welke dosis? Antwoord onderzoeker: de

23 mei 2016
beste kandidaat uit de eerste 2 proeven met de daarin gevonden beste dosis wordt in dit onderzoek getest.

- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag Project

De tekst van de aanvraag is in zijn geheel moeilijk te lezen, met name de combinatie van serotype 2 vaccin en HVT vaccin is niet goed te volgen. De onderzoeker zal de tekst verduidelijken.

Bij de beschrijving van het belang van het project moet aangegeven worden dat Marek vaccinatie van kippen wettelijk verplicht is waardoor het belang van een goed Marek vaccin ook helder wordt.

Bijlage 3.4.4.2

Uit het gesprek met de onderzoeker blijkt dat het HVT vaccin in dit stadium nog niet tegelijk met het serotype 2 vaccin kan worden toegediend. Dit moet beter worden vermeld in de aanvraag.

Boven tabel 2 is een regel blijven staan die geen functie heeft, deze moet verwijderd worden.

Onder sectie E is niet goed antwoord gegeven op de vraag, er moet aangevuld worden dat het vaccin materiaal nog niet eerder getest is.

Bijlage 3.4.4.3

In de tabel moet worden toegevoegd dat groepen 1 tot en met 4 MDA positieve dieren betreffen.

Onder B moet verbeterd worden dat het gaat om 150 commerciële dieren en 30 SPF dieren.

De onderzoeker heeft mondeling toegelicht hoe de keuze van de dosering onderbouwd wordt. Dit dient ook in de aanvraag vermeld te worden.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum 04 april 2016
- Strekking van de vraag / vragen

De onderzoeker vermeldt in de aanvraag dat er een synergistische werking van serotype 2 vaccine en HVT vaccin verwacht wordt. Daar wil de DEC een onderbouwing van zien.

- Datum antwoord 13 mei 2016
- Strekking van het antwoord

De onderzoeker heeft twee literatuur documenten aangeleverd die beoordeeld zijn door een afgevaardigde van de DEC. De afgevaardigde heeft de documenten als voldoende onderbouwing beoordeeld.

- De antwoorden hebben niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

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

- Niet van toepassing

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. De contact persoon van de DEC [REDACTED] is ook de gemachtigde van de vergunninghouder maar is geen lid van de DEC en neemt ook niet deel aan de besluitvorming van de DEC.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - ⊖ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
 - ⊖ uitgevoerd volgens een wettelijk voorschrift. Het project op zichzelf is niet wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en)
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het belang is substantieel omdat het beoogde Marek vaccin een verbetering is ten opzichte van de beschikbare vaccins. Tevens draagt daaraan bij dat andere innovatieve vaccins voor pluimvee die bij BI in ontwikkeling zijn niet op de markt gebracht kunnen worden zonder dat er een vrijwel volledig pakket aan producten beschikbaar is (waaronder Marek vaccin). Dit laatste is een combinatie van een dierwelzijnsbelang (beter vaccin voor pluimvee) en een commercieel belang.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De haalbaarheid van het project is goed omdat er veel ervaring met Marek vaccin binnen het bedrijf aanwezig is (zowel in Weesp als in Hannover).
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Dit type onderzoek is binnen de faciliteiten in Weesp veelvuldig uitgevoerd en de betrokkenen hebben een goed beeld van wat er aan ongerief te verwachten is. De DEC komt tot dezelfde inschatting van het ongerief.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen** omdat het beschreven model vereist is door de EP.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is

23 mei 2016

realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt omdat het beschreven model vereist is door de EP.

9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten. Het beschreven model is vereist door de EP.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

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

Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

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

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden

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

☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen

2. Het uitgebrachte advies is unaniem genomen.

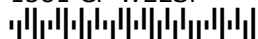


> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

[REDACTED]
J.C. van Houtenlaan 36

1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016570

Bijlagen

2

Datum 30 mei 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 27 mei 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016570. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 22400

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

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

KvK-nummer: 55530133

Straat en huisnummer: J.C. van Houtenlaan 36

Postbus: 36

Postcode en plaats: 1380 AA WEESP

IBAN: NL52DEUT0265175240

Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie:

Afdeling: Animal Investigations Group

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Gegevens gemachtigde

Naam: [REDACTED]
Adres: J.C. van Houtenlaan 36
Postcode en plaats: 1381 CP WEESP
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Ja

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 juni 2016
Geplande einddatum: 1 juni 2021
Titel project: Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling vaccin tegen de ziekte van Marek
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: postbus 36, (1380 AA Weesp)
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.441,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam:

[Redacted]

Functie:

[Redacted]

Plaats:

Weesp

Datum:

26 mei 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016570

Bijlagen

2

Datum 30 mei 2016
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 30 mei 2016
Vervaldatum: 29 juni 2016
Factuurnummer: 16700570

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016570	€ 1.441,00

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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv

Postbus 36
1380 AA Weesp

**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002016570

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 6 juni 2016

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" met aanvraagnummer AVD224002016570. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

De Niet technische samenvatting bij uw aanvraag bevat een tikfout onder vraag 3.5. U kunt binnen veertien dagen een nieuwe Niet technische samenvatting sturen. Indien uw aanvraag wordt toegewezen zal de nieuwe Niet technische samenvatting op onze website geplaatst worden, of de bij uw aanvraag ingestuurde versie indien u geen nieuwe Niet technische samenvatting stuurt. U kunt de Niet technische samenvatting aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Onduidelijkheden

Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: De titels van deze bijlagen komen niet overeen met die genoemd in het projectvoorstel. Om er zeker van te zijn dat wij de juiste documenten beoordeling, is het van belang dat u dit consistent maakt.

Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: Uw project lijkt onvoldoende in overeenstemming met de heersende kennis en opvattingen op het gebied van de vervanging, vermindering en verfijning (3V) van dierproeven. U wordt verzocht bij alle drie de bijlagen dierproeven elk van de 3V's afzonderlijk te onderbouwen.

Bijlage 3.4.4.1: Gebruikt u dieren van beide geslachten en zo nee, kunt u dit onderbouwen?

Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.4: U beschrijft dat een deel van de dieren ernstig ongerief zal ondervinden. Waarom is het noodzakelijk de dieren te laten zitten totdat ernstig ongerief is opgetreden? Is het voor het beantwoorden van de vraagstelling (met name in bijlage 3.4.4.1) niet mogelijk de HEP zodanig te beschrijven dat ernstig ongerief niet zal voorkomen?

Datum

6 juni 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016570

Wij vragen u deze informatie te verduidelijken.

Leges

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

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

Opsturen binnen veertien dagen

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

Wanneer een beslissing

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

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

2 Bijlagen

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

3 Ondertekening

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

Betreft: Aanvullende informatie vergunningsaanvraag
Referentie: AVD224002016570
Datum: 10-juni-2016

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Op 6 juni 2016 heb ik uw brief ontvangen over enkele onduidelijkheden in de projectaanvraag met aanvraagnummer AVD224002016570. Hieronder heb ik de aanpassingen en antwoorden op uw vragen en opmerkingen samengevat.

1) De niet-technische-samenvatting bevat een tikfout onder vraag 3.5.

[Antwoord: De tikfout is gecorrigeerd en reeds via de beveiligde website verstuurd;](#)

2) Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: De titels van deze bijlagen komen niet overeen met die genoemd in het projectvoorstel.

[Antwoord: De titels op de bijlagen zijn aangepast en de bijlagen zijn reeds verstuurd via de beveiligde website;](#)

3) Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: Uw project lijkt onvoldoende in overeenstemming met de heersende kennis en opvattingen op het gebied van de vervanging, vermindering en verfijning (3V) van dierproeven. U wordt verzocht bij alle drie de bijlagen dierproeven elk van de 3V's afzonderlijk te onderbouwen.

[Antwoord: De volgende passage is toegevoegd aan de bijlage 3.4.4.1, 3.4.4.2, en 3.4.4.3:](#)

[Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.](#)

[Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.](#)

[Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.](#)

4) Bijlage 3.4.4.1: Gebruikt u dieren van beide geslachten en zo nee, kunt u dit onderbouwen?

[Antwoord: Dieren van beide geslachten worden gebruikt.](#)

5) Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: U beschrijft dat een deel van de dieren ernstig ongerief zal ondervinden. Waarom is het noodzakelijk de dieren te laten zitten totdat ernstig ongerief is opgetreden? Is het voor het beantwoorden van de vraagstelling (met name in bijlage 3.4.4.1) niet mogelijk de HEP zodanig te beschrijven dat ernstig ongerief niet zal voorkomen?

[Antwoord: De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin wordt volgens wettelijk voorschrift, zoals beschreven in de Europese Pharmacopee, getest. Deze monografie beschrijft dat de test valide is wanneer minstens 70% van de dieren van een ongevaccineerde groep kippen ziek wordt of komt te overlijden. Het moment van optreden van \(ernstig\) ongerief is daarmee een primaire uitkomstparameter. Het toepassen van pijnbestrijding zal de verschijnselen couperen en het humane eindpunt uitstellen. Verder staat duidelijk beschreven dat dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen.](#)

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

████████████████████

Centrale Commissie Dierproeven

Boehringer Ingelheim
Animal Health Operations bv

14 juni 2016

Betreft

Uw kenmerk: AVD224002016570

Geachte leden van de CCD,

Ons kenmerk: 

Op 6 juni 2016 heeft de DEC van u vragen ontvangen betreffende aanvraag AVD224002016570 getiteld: "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate". Hierbij ontvangt u de antwoorden van de DEC.

Vraag 1

De ethische afweging bestaat nu uit de zin die standaard in het advies staat. Dit is niet voldoende. We willen graag van u weten wat u tegen elkaar afgewogen heeft. Wat heeft u meegewogen waardoor u tot een positief advies komt?

Antwoord 1

In het DEC advies sectie D "Ethische afweging" staat naast de standaard zin de tekst: "*Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief*". Uiteraard is het mogelijk om de inhoud van deze secties van het advies onder sectie D te herhalen maar dat lijkt wat overbodig. Naar de mening van de DEC is in sectie A7 aangegeven welke elementen door de DEC getoetst zijn waaronder aspecten van de 3V's. Ook is aangegeven dat de overwegingen van de DEC hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag op een aantal punten. Onder C3 heeft de DEC ervoor gekozen samenvattend het belang zoals de DEC dit inschat weer te geven in aanvulling op het belang dat door de onderzoeker is vermeld onder sectie 3.3 van de aanvraag. Wat de DEC betreft maakt de door de onderzoeker aangedragen tekst deel uit van het totaal van de aanvraag en alles wat door de onderzoeker is aangedragen wordt door de DEC getoetst. Mocht de DEC niet akkoord zijn met inhoud van de aanvraag dan zal dat leiden tot aanpassing van de aanvraag. Voor de ethische afweging is de haalbaarheid van het project voor de DEC een



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

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

belangrijk element. Daartoe is in het advies onder C4 vermeld dat de haalbaarheid goed is, wat bijdraagt aan een positief advies. Aan de hand van het belang, de haalbaarheid en het ongerief (zoals beschreven onder C6) maakt de DEC de ethische afweging.

Vraag 2

Er is sprake van een bijzondere categorie: geen pijnbestrijding terwijl dit wel wenselijk is. Hier heeft u niets over gezegd in uw advies. Graag dit alsnog doen.

Antwoord 2

Het project betreft het onderzoek naar de virulentie van Marek vaccin kandidaten en de werkzaamheid van Marek vaccin kandidaten. De EP schrijft voor dat daarbij de gevoeligheid van de dieren voor Marek virus moet worden aangetoond door een groep dieren te besmetten met virulent Marek virus. Het is belangrijk dat zowel de dieren die behandeld zijn met een kandidaat vaccin dat te virulent is als de groep dieren die met virulent virus behandeld zijn verschijnselen behorend bij de ziekte van Marek vertonen. Door pijnbestrijding zouden verschijnselen gemaskeerd worden en dit zou kunnen leiden tot onterechte conclusies of een niet valide experiment. Beide zijn uit oogpunt van ethiek, wetenschap en bedrijfsresultaat onwenselijk. Dit is voor de DEC in afdoende mate beschreven in de aanvraag (onder sectie H van bijlage 3.4.4.1) met de vermelding dat pijnbestrijding niet verenigbaar is met de proef. De DEC vindt het de taak van de onderzoeker om vast te leggen waarom er geen sprake kan zijn van pijnbestrijding. Dit wordt door de DEC getoetst en als daar door de DEC geen opmerkingen over gemaakt zijn dan heeft de DEC deze tekst dus ook aanvaard als voldoende voor het beoordelen van de aanvraag.

Vraag 3

Wat betreft het ongerief daar staat dat de betrokkenen een goed beeld hebben van wat er aan ongerief te verwachten is. Het is voor de CCD juist van belang om te weten hoe de DEC het ongerief in schat.

Antwoord 3

In het DEC advies wordt met “de betrokkenen” bedoeld: de onderzoeksgroep, de IvD en de DEC. Immers, alle 3 zijn betrokken bij het tot stand komen van de aanvraag. De IvD heeft uitgebreid kennis van dit onderzoeksgebied en heeft de aanvraag getoetst voordat de aanvraag aan de DEC is toegestuurd. Ook binnen de DEC is kennis en ervaring aanwezig ten aanzien van het te verwachten ongerief. Tevens is expliciet onder C6 vermeld dat de DEC tot dezelfde inschatting van het ongerief komt. Daarmee is naar de mening van de DEC voldoende duidelijk gemaakt hoe de DEC het ongerief inschat.

Vraag 4

In “belang” zou nog wat meer aandacht kunnen besteden aan de noodzaak voor het ontwikkelen van een Marek vaccin. Nu zegt u alleen dat het belang substantieel is omdat het model nodig is om een vaccin te ontwikkelen.

Antwoord 4

Deze vraag is merkwaardig want het DEC advies vermeldt meer dan wat u in uw vraag aangeeft. Er staat namelijk de volgende tekst:

De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het belang is substantieel omdat het beoogde Marek vaccin een verbetering is ten opzichte van de beschikbare vaccins. Tevens

draagt daaraan bij dat andere innovatieve vaccins voor pluimvee die bij BI in ontwikkeling zijn niet op de markt gebracht kunnen worden zonder dat er een vrijwel volledig pakket aan producten beschikbaar is (waaronder Marek vaccin). Dit laatste is een combinatie van een dierwelzijnsbelang (beter vaccin voor pluimvee) en een commercieel belang.

Het is de DEC niet duidelijk wat daar nog aan zou moeten worden toegevoegd.

Vraag 5

Daarnaast hebben wij nog een inhoudelijke vraag:

- Volgens de onderzoeker ondergaan de kippen in bijlage 3.4.4.1 die niet met Marek worden gechallenged (groepen 1 en 2) matig ongerief. Is dit volgens u correct of zou deze handelingen onder licht ongerief geschaard kunnen worden?

Antwoord 5

In bijlage 3.4.4.1 worden kandidaat vaccins getoets. Daarvan is nog niet heel veel bekend en het is niet uitgesloten dat er sprake is van restvirulentie (onvoldoende attenuatie). De onderzoeker, de IvD en de DEC houden er daarom rekening mee dat er enige verschijnselen van Marek kunnen optreden. Daarom is het ongerief voor deze groepen ingeschat op matig (worst case benadering).

De vragen die u aan de onderzoeker hebt gesteld zijn bij ons bekend en zullen door de onderzoeker beantwoord worden. De DEC heeft geen behoefte om daar nog iets aan toe te voegen.

Tot slot wijst de DEC op het feit dat de oorspronkelijk aan dhr van Dasler gestelde vragen betrekking hadden op de aanvraag bij u bekend onder nummer AVD224002016563 en niet op aanvraag AVD224002016570. Bij het opstellen van het DEC advies betreffende aanvraag AVD224002016570 is rekening gehouden met de vragen die gesteld zijn over aanvraag AVD224002016563. Echter, dit lijkt bij de beoordeling door de CCD niet opgemerkt te zijn omdat een deel van de hierboven vermelde antwoorden al in het advies waren opgenomen.

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

Met vriendelijke groet,



3 juni 2016

Namens de DEC BI Weesp



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	22400				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	BIAHO bv				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>3.4.4.1</td><td>201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.1	201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates
Volgnummer	Type dierproef					
3.4.4.1	201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates					

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van deze dierproef is het testen van twee serotype 2 vaccinkandidaten of het vaccin virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend aan kuikens. De veiligheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin virus is veilig wanneer na toediening geen klinische verschijnselen van de ziekte van Marek worden gezien of macroscopische leasies bij sectie.

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.

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de veiligheid van het vaccinkandidaat getest door 40 SPF-dieren intramusculair (groep 1 en 2 voor twee serotypes) 10x de hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Veertig SPF-dieren (groep 3) krijgen een hoeveelheid Marek's Disease virus toegediend zodat minstens 70% van de dieren de ziekte ontwikkelen. Groep 1 en 2 worden tot 120 dagen na toediening geobserveerd, groep 3 tot 70 dagen na toediening.

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

De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.

120 dieren totaal (3x40); 80 dieren tot 120 dagen leeftijd, en 40 dieren tot 70 dagen leeftijd.

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.

Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.

Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.

Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van de veiligheid van het vaccin virus zoals voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening; toediening intramusculair op één-dag-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (40 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

40 dieren (groep 3)

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.

Ernstig 40 dieren

Matig 80 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Alle overlevende dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	22400	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	BIAHO bv	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	3.4.4.2	201604.2 Efficacy of two serotype 2 vaccine candidates against v and vv MD challenge

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van deze dierproef is het testen van de twee serotype 2 vaccinkandidaten, indien als veilig getest in dierproef 3.4.4.1., op de mate van bescherming tegen een virulente en zeer virulente MDV. Omdat het HVT vaccin als mono-vaccin eveneens voldoende mate van bescherming tegen MDV zou kunnen veroorzaken wordt ook het HVT vaccin in deze dierproef getest op werkzaamheid. In deze fase van de ontwikkeling van het combinatie-vaccin is het namelijk nagenoeg onmogelijk de twee componenten al te combineren.

De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer dan 80% is.

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.

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid van de kandidaten getest door 30 SPF dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie.

Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin	Challenge	Aantal dieren
1	Serotype 2 #1	Virulent MDV	30
2	Serotype 2 #1	Very virulent MDV	30
3	Serotype 2 #2	Virulent MDV	30
4	Serotype 2 #2	Very virulent MDV	30
5	HVT	Virulent MDV	30
6	HVT	Very virulent MDV	30
7	control	Virulent MDV	30
8	control	Very virulent MDV	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.
240 SPF kippen van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd**

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.

Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.

Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.

Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Geen van de vaccinkandidaten is voor dit doel al getest.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin subcutaan (160 dieren); toediening challenge-materiaal (240 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (60 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

60 dieren (groep 7 en 8) = 25%

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.

Ernstig 60 dieren

Matig 180 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Alle overlevende dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|----------------|--|
| 3.4.4.3 | 201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model |
- 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.

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van dit experiment is het testen van de meest geschikte kandidaat uit 3.4.4.1 en 3.4.4.2 in commerciële dieren (met MDA) bij welke dosering het virus nog effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een zeer virulent plus (vv+) veldvirus. De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer of gelijk dan 80% is.

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.

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid getest door 30 commerciële dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd ter validatie van het model, en ter vergelijking worden 30 ongevaccineerde commerciële dieren gebruikt om de susceptibiliteit van de dieren vast te stellen. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en na 70 dagen geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie.

De dosering van het vaccin wordt naar aanleiding van de resultaten van 3.4.4.1 en 3.4.4.2 bepaald, waarbij de verdunningstappen rondom $10^{3.2}$ TCID₅₀ zo klein mogelijk zullen worden gekozen. Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin dosis	dieren	Challenge	Aantal dieren
1	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
2	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
3	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
4	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
5	Control	SPF	Vv+	30
6	Control	MDA positief	Vv+	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; 150 commerciële dieren, bij voorkeur een ras dat genetisch dicht bij de SPF dieren ligt, en 30 SPF kippen, van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd.

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.

Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.

Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.

Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De vaccinkandidaat is voor dit doel nog niet getest.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin (120 dieren); toediening challenge-materiaal (180 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (90 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

te minimaliseren.

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

120 dieren (50% groep 1-4, en groep 5 en 6) = 67%

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.

**Ernstig 120 dieren
Matig 60 dieren**

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Alle dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

[REDACTED]
Postbus 36
1380 AA WEESP


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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002016570
Bijlagen
1

Datum 15 juli 2016
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" met aanvraagnummer AVD224002016570. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 10 juni 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Uw aanvullingen betroffen een anonimisering van de NTS, redactionele aanpassingen in de aanvraag, onderbouwing van de 3V's, uitleg over dieren van welk geslacht u zult gebruiken en uitleg van de noodzaak van het ernstig ongerief bij een deel van de dieren.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

De algemene voorwaarde betreffende afstemmen van de go/no go momenten met de IvD wordt gesteld om onnodige inzet van dieren in dierproeven te voorkomen.

De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" starten. De vergunning wordt afgegeven van 15 juli 2016 tot en met 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.

Wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient beoordeling achteraf plaats te vinden.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 23 mei 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. 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 nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

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

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

aanvraagnummer
AVD224002016570

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV (BIAHO)
Adres: Postbus 36
Postcode en plaats: 1380 AA WEESP
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 15 juli 2016 tot en met 1 juni 2021, voor het project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" met aanvraagnummer AVD224002016570, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 27 mei 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 10 juni 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 10 juni 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 23 mei 2016, ontvangen op 27 mei 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 10 juni 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Wettelijk vereist	Kippen / SPF	120	33% Ernstig 67% Matig	
201604.2 Efficacy of two serotype 2 vaccine candidates against v and vv MD challenge	Kippen /	240	25% Ernstig 75% Matig	
201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model	Kippen / 150 commerciële dieren, 30 SPF dieren	180	67% Ernstig 33% Matig	

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wod 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.

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

aanvraagnummer
AVD224002016570

Voorschriften

Wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient beoordeling achteraf plaats te vinden.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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

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.