

		Inventaris Wob-verzoek W17-18								
			wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.		document NTS 2016805	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1		Aanvraagformulier				x		x	x	
2		Projectvoorstel			x					
3		Niet-technische samenvatting	x							
4		Bijlage beschrijving dierproeven oud			x					
5		DEC-advies				x		x	x	
6		Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7		Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
8		Reactie verzoek aanvulling				x		x	x	
9		Bijlage beschrijving dierproeven nieuw			x					
10		Advies CCD		x						x
11		Beschikking en vergunning				x		x	x	



27 DEC 2016

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen																
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">Naam instelling of organisatie</td> <td>Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>55530133</td> </tr> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>J.C. van Houtenlaan 36</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>postbus 36 (1380AA Weesp)</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>1381CP Weesp</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL52DEUT0265175240</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Boehringer Ingelheim AHO</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer	55530133	Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36	Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)	Postcode en plaats	1381CP Weesp	IBAN	NL52DEUT0265175240	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO
Naam instelling of organisatie	Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																	
KvK-nummer	55530133																	
Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36																	
Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)																	
Postcode en plaats	1381CP Weesp																	
IBAN	NL52DEUT0265175240																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO																	
1.3	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>																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[Redacted]</td> <td>☐ Dhr. ☒ Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>Animal Investigations Group</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	Animal Investigations Group		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]		
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☐ Dhr. ☒ Mw.																
Functie	[Redacted]																	
Afdeling	Animal Investigations Group																	
Telefoonnummer	[Redacted]																	
E-mailadres	[Redacted]																	
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">(Titel) Naam en voorletters</td> <td></td> <td>☐ Dhr. ☐ Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters		☐ Dhr. ☐ Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres			
(Titel) Naam en voorletters		☐ Dhr. ☐ Mw.																
Functie																		
Afdeling																		
Telefoonnummer																		
E-mailadres																		

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | ☐ Dhr. ☐ Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- ☒ Ja > Stuur dan het Inge vulde 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 - 1 - 2017 |
| Einddatum | 1 - 1 - 2022 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ontwikkeling van een 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 € 935 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
- x appendix*
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- ☒ Melding Machtiging
- ☒ *dec advies*

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

22 - dec - 2016

Handtekening



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | | |
|--|---|
| 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 22400 |
| 1.2 Provide the name of the licenced establishment. | BIAHO bv |
| 1.3 Provide the title of the project. | Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589 |

2 Categories

- | | |
|---|--|
| 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project. | ☐ Basic research
☐ Translational or applied research
☒ Regulatory use or routine production
☐ Research into environmental protection in the interest of human or
☐ Research aimed at preserving the species subjected to procedures
☐ Higher education or training
☐ Forensic enquiries
☐ Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures |
|---|--|

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

[Project 201612]

Marek's disease (MD) is a pandemic disease of chickens causing neurologic disorders and tumors. Virtually all commercial layers and breeders are vaccinated at hatch with live Marek's

disease virus (MDV) vaccines. Vaccines based on strain CVI 988 are proven to be most effective even against emerging very virulent field strains of MDV. Although being developed in the seventies, CVI 988 vaccines are still the gold standard MDV vaccines in terms of efficacy. Commercial CVI 988 vaccines of different passage levels and with various degrees of attenuation are on the market. BI acquired original CVI 988 (passage 11) pre-master seed and intends to develop a vaccine after reaching the most appropriate degree of attenuation. Based on a previous study in SPF birds (201502) the MDV vaccine candidates derived from Clone01A-P31 (passage 36, passage 38, and passage 40) were able to fulfill the requirements for Immunogenicity of European Pharmacopoeia (EP) monograph 0589: Marek's Disease vaccine (Live). The most promising vaccine candidate Clone01A-P31 passage 36 will now be further developed.

In order to fulfil the data requirements for registration purposes, the safety of the vaccine virus must be tested and the Minimal Immunizing Dose (MID) must be determined according to EP monograph 0589.

The objective of the proposed study is to determine the residual pathogenicity of the vaccine candidate using virus material from the least attenuated passage level between the master seed and a batch of vaccine, and virus material sequentially passaged five times in the target species as described in EP monograph 0589, section 2-4-1 and 2-4-2. In addition the MID of vaccine candidate Clone01A-P31 passage 36 in commercial layers having maternally derived antibodies (MDA) will be determined by use of the method as described in EP monograph 0589, section 2-4-3.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The objective is to fulfil the data requirements for registration purposes by testing the residual pathogenicity of vaccine candidate Clone01A-P31 using virus material from the least attenuated passage level between the master seed and a batch of vaccine, and virus material sequentially passaged five times in the target species as described in EP monograph 0589, section 2-4-1 and 2-4-2. In addition the MID in commercial layers having maternally derived antibodies (MDA) will be determined by use of the method as described in EP monograph 0589, section 2-4-3.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

Marek's disease (MD) is a pandemic disease of chickens causing neurologic disorders and tumours, resulting in losses for the poultry industry if not prevented by vaccination. Therefore virtually all commercial layers and breeders are vaccinated at hatch with live MDV vaccines. Vaccines based on strain CVI 988 are proven to be most effective even against emerging very virulent field strains of MDV.

In order to apply for a marketing authorisation, data on the safety and efficacy of the vaccine must be submitted.

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

Currently a passage study is performed in a contract research organization (CRO) under GLP conditions in which the masterseed (MS) is passaged five times in the target species.

The first and last passage of this study have to be evaluated on safety, and is incorporated in this project in which the efficacy of the vaccine candidate is being evaluated for registration purposes.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

The project consists of one safety study performed by testing the residual pathogenicity of vaccine candidate Clone01A-P31 using virus material from the least attenuated passage level between the master seed and a batch of vaccine, and virus material sequentially passaged five times in the target species as described in EP monograph 0589, section 2-4-1 and 2-4-2, combined with a study to determine MID of vaccine candidate Clone01A-P31 passage 36 according to EP monograph 0589, section 2-4-3.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

The project consists of one animal trial, investigating the safety and efficacy of the vaccine candidate.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	201612.1 Increase in virulence and MID of Marek's Disease vaccine candidate
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	22400	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	BIAHO bv	
1.3	List the serial number and type of animal procedure. <i>Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.</i>	Serial number 3.4.4.1	Type of animal procedure 201612.1 Increase in virulence and MID of Marek's Disease vaccine candidate

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The testing of Marek's Disease vaccine candidates following European Pharmacopoeia (EP) monograph 0589 includes a number of different animal studies which evaluate and subsequently describe the efficacy and safety of vaccine candidates. Two studies will be combined to reduce the number of positive controls.

Among them is the study which evaluates the safety of a vaccine candidate once it has been sequentially passaged five times in the target species with the lowest passage of the vaccine candidate. For the latter usually the masterseed virus (MS) is used. The passage study is currently performed in a contract research organization (CRO) under GLP conditions. The study design described here is defined in EP monograph 04/2013:0589 section 2-4-1 using material obtained as described in section 2-4-2. The MS and virus material resulting from passage 5 (MS+5) in chickens (here CVI 988 containing peripheral blood mononuclear cells (PBMC)) will be applied to one-day-old SPF chickens by the least safe route for chickens, determined to be the intramuscular route (i.m.). The second part of the study will be performed to determine the Minimal Immunizing Dose (MID) in commercial layers following section 2-4-3 from EP monograph 04/2013:0589. As the target product profile states that the vaccine to be marketed needs to have the subcutaneous route (s.c.) for the label claim, the MID has to be determined for this route.

As control a group of unvaccinated day-old SPF chickens and a group of unvaccinated commercial layers will be inoculated via the i.m. route with a very virulent Marek's disease virus. Chickens inoculated with the vaccine-candidates only will be observed for 120 days post inoculation, chickens inoculated with vaccine-candidates and thereafter challenged will be observed for 70 days post challenge, and the unvaccinated challenged chickens until the criteria of at least 70% mortality is met up to a maximum of 70 days post challenge. The primary outcome of the test is the presence or absence of notifiable clinical signs, macroscopic lesions of Marek's disease or death attributable to the vaccine virus and/or challenge virus.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

For the safety part of the study, day-old SPF chickens will be inoculated intramuscular with either the MS (Clone01A-P31) or PBMC resulting from chicken passage 5 of the MS (MS+5). One group of SPF chickens will serve as control which will be inoculated intramuscular with a virulent Marek's disease virus to verify the susceptibility of the used genetic background of that SPF chicken. The dose used is according to EP.

For the MID part of the study, day-old unvaccinated commercial layers will be vaccinated subcutaneous with one of three doses of the MS. The vaccinated birds will be challenged 7 days after vaccination via the intramuscular route. One group of day-old commercial layers will serve as control which will be inoculated intramuscular with a virulent Marek's disease virus to verify the susceptibility of the commercial flock.

The observation period for the vaccinated groups of the safety part of the study is 120 days post inoculation, while the remaining chickens will be observed for 70 days post challenge. The different groups and treatments are described in Table 2.

Table 1. Schedule of events

Study day (SD)	Activity
SD 0	Inclusion of day-old chicks Vaccinate chickens with MS (SPF; i.m.), MS+5 (SPF; i.m.), or with one of three doses of MS P36 (MDA-positive; s.c.)
SD 7	Challenge the vaccinated and unvaccinated MDA-positive birds with virulent Marek's disease virus (i.m.) Challenge unvaccinated SPF birds with virulent Marek's disease virus (i.m.)
SD 1- 120	Clinical examination of vaccinated groups of the safety part of the study, at least once daily Record clinical signs, remove sick individuals, perform necropsy
SD 1 - 77	Clinical examination of all other groups at least once daily Record clinical signs, remove sick individuals, perform necropsy
SD 77	End of observation period for the virulent Marek's disease virus inoculated groups: euthanize all remaining chickens of this group, perform necropsy
SD120	End of observation period for remaining chickens; euthanize all remaining chickens of these groups, perform necropsy

Table 2. Experimental design

Group	Source of chickens	No of animals per group	Vaccine	Route of administration	TCID ₅₀ /dose in 0,2ml
1	SPF	40	Clone01A-P31 (MS)	i.m.	10fold dose
2	SPF	40	MS+5	i.m.	10fold dose
3	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd
4	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd

5	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd
6	SPF	40	virulent Marek's disease virus	i.m.	TBD ^a
7	commercial	30	virulent Marek's disease virus	i.m.	TBD ^a

^aThe challenge dose which causes the clinical signs as per EP 04/2013:0589 will be used

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The minimum numbers of chickens are described in the EU monograph (04/2013:0589).

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

In total 120 SPF birds and 120 commercial layers will enrol in this study. Both male as female animals will be used based on the assumption that there is a 50%/50% gender ratio. Unvaccinated challenged, and vaccinated challenged birds will be observed until 70 days post challenge (virulent Marek's disease virus), and all vaccinated unchallenged birds until 120 days post vaccination.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

We use the minimal number of chickens following EP 04/2013:0589.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Animals exhibiting severe clinical signs of illness or discomfort which leads to impaired physiological behaviour and/or the inability to maintain homeostasis will be euthanized, as the humane endpoint has therefore been reached. All animals will be inspected daily to ensure that clinical signs are not missed and therefore the humane endpoint is accurately set and the animal is euthanized timely, preventing unnecessary suffering. All fixation and administration procedures will be performed by experienced animal technicians, ensuring fast and accurate administration minimizing stress for the animals.

The animals will be housed in animal rooms equipped with HEPA filters.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The tested vaccine candidate was passaged recently in SPF chickens at a CRO. Since this is a new masterseed this pivotal safety and efficacy study as explained in this proposal has not been performed before.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☒ No

☐ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

☐ Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

To accurately determine the performance of the vaccine candidate the immune system must not be iatrogenically influenced. Therefore, no analgesics will be used as this will interfere with the study results.

The animals will be clinically inspected at least daily to ensure accurate determination of the humane endpoint and timely euthanasia.

☐ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Stress due to handling and identification measures; stress due to vaccine and challenge administration.

Explain why these effects may emerge.

Fixation to place identification wing-tags; subcutaneous and intramuscular inoculation.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All fixation and administration procedures will be performed by experienced animal technicians, ensuring fast and accurate administration minimizing stress for the animals.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☐ No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals exhibiting severe clinical signs of illness or discomfort which leads to impaired physiological behaviour and/or the inability to maintain homeostasis will be euthanized, as the humane endpoint has therefore been reached. Severe clinical signs leading to an animal being incapable of displaying normal behaviour and/or maintaining its homeostasis will be euthanized. All animals will be inspected daily to ensure that clinical signs are not missed and therefore the humane endpoint is accurately set and the animal is euthanized timely, preventing unnecessary suffering.

Indicate the likely incidence.

Severe: between 70% and 100% of groups 6 and 7, maximum 70 animals (positive control animals inoculated with the virulent Marek's disease virus); and 100% for the lowest dose group, maximum 30 animals. Total 100 animals.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

For the animal experiment a challenge model will be employed which will induce at least 70% mortality in the positive control groups 6 and 7. The exact dose cannot yet be provided since the study has started recently. For the chickens of the remaining groups, only mortality is expected in the low dose group 3.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals are inoculated with a virulent Marek's disease virus which causes mortality.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

☒ Yes

DEC-advies 201612

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer 201612
2. Titel van het project
Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589
3. Titel van de NTS
Ontwikkeling van een vaccin tegen de ziekte van Marek
4. Type aanvraag:
X nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - DEC BI Weesp
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

ontvangen door DEC	12 december 2016
aanvraag compleet	21 december 2016
in vergadering besproken	19 december 2016
anderszins behandeld	Zie E3
termijnonderbreking(en) van / tot NVT	
besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen NVT	
aanpassing aanvraag	Zie E3
advies aan CCD	21 december 2016
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De DEC heeft van de IvD een schrijven ontvangen waarin wordt aangegeven dat de IvD instemt met de aanvraag.

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.

8. Eventueel horen van aanvrager

- | | |
|--|------------------|
| - Datum | 19 december 2016 |
| - Plaats | Weesp |
| - Aantal aanwezige DEC-leden | 6 |
| - Aanwezige (namens) aanvrager | [REDACTED] |
| - Gestelde vraag / vragen | Zie E |
| - Verstrekt(e) antwoord(en) | Zie E |
| - Het horen van de aanvrager heeft wel geleid tot aanpassing van de aanvraag | |

9. Correspondentie met de aanvrager

- De aanvrager heeft in een eerder stadium een vergelijkbare aanvraag gedaan onder ons aanvraag nummer 201606. Die is door de DEC behandeld en de DEC heeft m.b.t. deze aanvraag diverse op- en aanmerkingen gemaakt. Dat heeft er toe geleid dat de aanvrager de aanvraag heeft ingetrokken en een geheel nieuwe aanvraag geschreven heeft onder aanvraag nummer 201611. Aanvraag 201611 is door de DEC behandeld en de DEC heeft ook op aanvraag 201611 diverse op- en aanmerkingen gemaakt. In reactie op deze op- en aanmerkingen heeft de aanvrager opnieuw het project in grote mate aangepast en daarom gekozen voor een nieuwe aanvraag (201612, deze aanvraag). Daarbij is een uitgebreid schrijven van de aanvrager ontvangen waarin wordt ingegaan op de bezwaren van de DEC tegen aanvraag 201611 (zie ook sectie E).

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)?
Het Project is vergunningplichtig
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.
Indien van toepassing, licht toe waarom.
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.
Er zijn geen leden van de DEC uitgesloten van behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*). Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. De aanvraag komt overeen met voorbeeld 1 uit de handreiking 'Wat is een project': Er is slechts één subdoel. Dit subdoel is noodzakelijk om de doelstelling te behalen. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De aanvrager heeft, zowel binnen de doelstellingen en bijlagen dierproeven, als tussen de doelstellingen, beschreven op basis van welke criteria zij zal besluiten het project

wel of niet te continueren. De DEC is er daardoor van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet).
Er is, voor zover bij de DEC bekend, geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.
De aangeleverde studie valt onder wettelijk vereist onderzoek en is bedoeld om de vaccinkandidaat te kunnen registreren als vaccin. De hoofddoelstelling van het voorstel sluit daarmee aan op de doelcategorie.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Het directe doel van de aanvraag is het onderzoeken van een kandidaatvaccin tegen de ziekte van Marek bij kippen. Het uiteindelijke doel van de aanvraag is het op de markt brengen van een nieuw vaccin tegen de ziekte van Marek. De onderzoeker heeft in zekere mate duidelijk gemaakt dat er in de markt behoefte is aan betere of aanvullende vaccins tegen de betreffende aandoening. Echter, de DEC heeft in haar voorwaarde een aanvullende toetsingseis geformuleerd om te waarborgen dat die marktbehoefte inderdaad bestaat, ook in het licht van de aanstaande bedrijfsruil met Sanofi (zie E). Het directe doel van het project is gerechtvaardigd binnen de context van het onderzoeksveld als aan de aanvullende toetsingsvoorwaarde is voldaan.
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*)

Proefdier	welzijn, pijn, natuurlijk gedrag, integriteit
Doeldier	welzijn, gezondheid
Eigenaar van doeldier	welzijn
Maatschappij	voldoende gezond voedsel van dierlijke oorsprong
Bedrijf	winst behaald uit verkoop van vaccins voor dieren
6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze, leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen.
Er wordt in dit project gewerkt met virulent Marek virus. Daarvoor zijn de gebruikelijke inperkingsmaatregelen van kracht.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (*Zie Praktische*

handreiking ETK: Stap 1.C5).

De onderzoeksgroep heeft ruime ervaring met onderzoek bij de betreffende diersoort en de biologische agentia die getest worden. Voor zover van toepassing hebben ook andere betrokkenen voldoende kennis en kunde om een optimale haalbaarheid van het project te garanderen.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6).*

De gekozen strategie en de experimentele aanpak zijn afdoende om de beschreven doelstelling te realiseren. Dit is gebaseerd op:

- realistische beschrijving van de onderzoeksdoelen
- ervaring met de onderzoekmodellen
- duidelijk beschreven beslismomenten
- voldoende tijd om de doelstelling te realiseren binnen de looptijd van het project

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden).*

- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
- ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
- ☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- ☐ Zwerfdieren (10h)
- ☐ Hergebruik (1e, lid 2)
- ☐ Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- X Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- ☐ Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

De onderzoeker heeft de volgende toelichting gegeven voor het niet toepassen van verdoving of pijnbestrijding. De DEC steunt deze toelichting.

To accurately determine the safety and efficacy of the vaccine candidate the immune system must not be iatrogenically influenced. Therefore, no analgesics will be used as this will interfere with the study results. The animals will be clinically inspected at least daily to ensure accurate determination of the humane endpoint and timely euthanasia.

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. De dieren worden gehuisvest conform bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2).*
- Het cumulatief ongerief is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Er zullen verschillen optreden in de mate van ongerief tussen de verschillende groepen dieren. Meest relevant voor de afweging zijn daarbij de groepen die niet gevaccineerd worden maar

wel virulent Marek virus krijgen toegediend. Er is sprake van maximaal ernstig ongerief.

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).
De huisvestingsomstandigheden brengen een geringe mate van beperking van het natuurlijk gedrag van de dieren met zich mee. Daarmee is de integriteit van de dieren in geringe mate aangetast.
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
In de aanvraag zijn duidelijke criteria vermeld op basis waarvan het humaan eindpunt wordt toegepast. Ook is duidelijk vermeld wie de bevoegdheid heeft om te besluiten tot het toepassen van een humaan eindpunt. De DEC steunt de inschatting die gemaakt is door de onderzoeker.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
Het onderzoek vindt plaats op het doeldier en er is op dit moment geen alternatief beschikbaar om veiligheid en werkzaamheid vast te stellen in het doeldier.
15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
Het aantal te gebruiken dieren is gebaseerd op de PhEur monografie 0589.
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
Aan de vereisten van verfijning is voldaan op basis van de volgende (door de onderzoeker aangeleverde) toelichting. Alle handelingen aan de dieren worden uitgevoerd door vakbekwame en zeer ervaren diervverzorgers, wat de hoeveelheid stress van de dieren door hanteren minimaliseert. Het strikt naleven van het toe te passen humane eindpunt minimaliseert ook het ongerief voor de dieren, daar het niet verenigbaar is met de proef om analgesie toe te passen. De dieren worden dagelijks klinisch geïnspecteerd en dieren die niet meer in staat zijn om hun natuurlijke gedrag uit te oefenen worden geëuthanaseerd.
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.
Omdat de aanvraag onderzoek betreft naar nieuwe door het bedrijf zelf gegenereerde vaccinkandidaten is het niet mogelijk dat het aangevraagde onderzoek op deze materialen al eerder is uitgevoerd. Van duplicatie kan dus geen sprake zijn.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Er worden dieren van beide geslachten ingezet.
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
Er worden wel dieren gedood in het kader van het project. Dit zal onderdeel zijn van de proef omdat een belangrijke parameter is de beoordeling van afwijkingen bij sectie. Er wordt een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU
20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.
Niet van toepassing

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).
Rechtvaardigt het directe doel van het project, aangevuld met het uiteindelijke doel, en de haalbaarheid van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan?
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

Proefdier	Ernstig nadeel
Doeldier	Matig voordeel
Eigenaar van doeldier	Matig voordeel
Maatschappij	Matig voordeel
Bedrijf	Groot voordeel

De proefdieren zijn de enige belanghebbenden die nadeel ondervinden. Dit nadeel is ernstig omdat een deel van de dieren ziek kan worden.

Het doeldier ondervindt matig voordeel omdat de aanvraag zou moeten leiden tot een verbeterd vaccin ten opzichte van commercieel verkrijgbare vaccins welke een verminderde werkzaamheid lijken te hebben tegen huidige stammen in het veld.

De eigenaar van het doeldier heeft een vergelijkbaar voordeel. De ziekte betekent een verliespost vanwege verhoogde uitval.

Matig voordeel voor de maatschappij komt voort uit produceren van gezonde dieren voor consumptie door mensen.

Het bedrijf zal een groot voordeel ondervinden middels de verkoop en bekendheid van het product.

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De DEC is nog niet overtuigd van het belang van de doelstellingen: het ontwikkelen van een vaccin tegen een ernstige, besmettelijke ziekte bij kippen (zie E). De DEC is van mening dat als aan de aanvullende toetsingsvoorwaarde wordt voldaan, de waarden die voor de doelgroep bevorderd kunnen worden zwaarder wegen dan de waarden die voor de proefdieren in het geding zijn. Het project is goed opgezet. De DEC is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC is er verder van overtuigd dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om de doelstellingen te behalen, te kunnen voldoen aan de 3V-beginselen en om te kunnen voorkomen dat mens, dier en het milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC is ook van mening dat de aanvrager voldoende maatregelen treft om het ongerief voor de dieren te beperken en het aantal dieren tot een minimum te beperken. Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat het ontwikkelen van een vaccin tegen de ziekte van Marek op de wijze zoals beschreven in dit project met als uiteindelijk doel het op de markt brengen van betere vaccins, het gebruik van proefdieren rechtvaardigt, mits de kans van slagen als voldoende wordt beoordeeld in de aanvullende evaluatie (zie E).

Uiteraard heeft de DEC overwogen om geen advies uit te brengen voordat de evaluatie van de projecten heeft plaatsgevonden. Echter, vanwege de ruil met Sanofi gaan de activiteiten op de locatie in Weesp waarschijnlijk stoppen in de loop van 2017. Om het onderhavige project toch nog op tijd te kunnen afronden, moet ook op tijd gestart worden en daarom kan een aanvraag aan de CCD niet wachten tot na de evaluatie van de projecten.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - ☐ Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten het volgende.

Boehringer Ingelheim (BI) heeft het voornemen om per januari 2017 met Sanofi bedrijfsonderdelen te ruilen. De "Consumer Health" producten van BI gaan naar Sanofi en de diergeneesmiddelen van Sanofi (Merial) gaan naar BI. Dat betekent dat per januari 2017 de onderhavige aanvraag getoetst kan worden tegen het bestaande Marekproduct van Merial en tegen mogelijke Marek producten die in de Merial R&D pijplijn zitten. Als de onderhavige aanvraag niet of niet voldoende kansrijk is om een verbetering te zijn ten opzichte van het huidige Marek product en ten opzichte van mogelijke pijplijnproducten dan zal deze aanvraag vrijwel zeker niet leiden tot een product. De DEC stelt daarom als voorwaarde dat er nadat de Merial activiteiten onderdeel zijn geworden van BI, een evaluatie plaatsvindt door het dan verantwoordelijke management van alle lopende projecten waaronder deze aanvraag. Als uit de evaluatie blijkt dat deze aanvraag de potentie heeft om een product op te leveren dat beter is dan het huidige Merial Marek vaccin en dat beter is dan wat er in de Merial R&D pijplijn zit, dan kan het project starten. Als dit niet uit de evaluatie blijkt dan is de haalbaarheid van de einddoelstelling (beter Marek product op de markt) slecht en kan het project niet starten. De DEC zal de uitkomst van de evaluatie toetsen tegen de hier genoemde voorwaarde. Deze evaluatie is door de aanvrager ook voorgesteld in het schrijven aan de DEC naar aanleiding van het DEC advies t.a.v. aanvraag 201611 (zie E3). De DEC neemt dat voorstel dus over waarbij de DEC voor een eigen formulering van de voorwaarde heeft gekozen en tevens de toetsing van de evaluatie niet bij de IvD neerlegt maar bij de DEC.

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificieer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*). Het advies is een unaniem besluit.
3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

Zoals onder A9 al beschreven heeft de DEC in eerste instantie een vergelijkbare aanvraag ontvangen onder nummer 201606. De DEC heeft diverse aanbevelingen gedaan ten aanzien van die aanvraag. Die aanbevelingen zijn verwerkt in een nieuwe aanvraag onder nummer 201611. Ook aanvraag 201611 is door de DEC beoordeeld en in het advies zijn opnieuw aanbevelingen gedaan voor aanpassing. De aanvrager heeft in grote mate de aanbevelingen overgenomen maar door de grote aanpassingen die tussen de 3 verschillende aanvragen zijn aangebracht zijn de aanbevelingen niet allemaal meer aan de orde of relevant. Onderstaand is nog beschreven wat aan de orde is gekomen bij de laatste evaluatie op 19 december 2016.

Vragen van de DEC en antwoorden van de onderzoeker die afdoende zijn bevonden door de DEC:

- Vraag Zijn alle Marek vaccins op de markt klassieke CVI vaccins ?
- Antwoord Er is 1 GGO Marekvaccin op de markt maar dat is een zeer klein product. Alle andere zijn CVI vaccins.
- Vraag In de annex wordt gesproken over een "10-fold dose". Hoe weet de onderzoeker wat een 10-voudige dosis is ?
- Antwoord Het is bekend dat de bovengrens van de titer van een Marek vaccin ligt rond de $10^{3.8}$ TCID₅₀. Een 10-voudige dosis is daaruit te berekenen. Het is aan de R&D om te bepalen op welk niveau getest gaat worden want dat gaat uiteindelijk de vrijgiftetiters mede bepalen.

Specifieke zaken die aangepast worden naar aanleiding van het advies.

In de annex pagina 2 wordt vermeld "test item". Dit blijkt het te testen vaccin te zijn. Dat kan iets duidelijker geformuleerd worden.

In de annex table 1 staat "one daily", dit moet "once daily" zijn.

In de aanvraag staan nu 3 doseringen voor het MID-deel genoemd. Die doseringen zijn voor de DEC nog aan de hoge kant. De DEC stelt voor dat de onderzoeker dit heroverweegt. Mocht blijken dat de doseringen wat de R&D betreft goed gekozen zijn dan is de DEC akkoord. Mocht de R&D besluiten naar aanleiding van deze opmerking de doseringen iets te verlagen dan is dat voor de DEC ook akkoord. De aanvraag naar de CCD zou daarom minder specifiek kunnen zijn.

In de NTS staat in de eerste alinea het woord "veldisolaten". Dit kan beter vervangen worden door "veldstammen".



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV

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
AVD224002016805

Bijlagen

2

Datum 27 december 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 22 december 2016. Het gaat om uw project "Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016805. 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).

Datum:

27 december 2016

Aanvraagnummer:

AVD224002016805

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
27 december 2016
Aanvraagnummer:
AVD224002016805

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 22400
Naam instelling of organisatie: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 55530133
Postbus: 36
Postcode en plaats: 1380 AA WEESP
IBAN: NL52DEUT0265175240
Tenaamstelling van het rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: Animal Investigations Group
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Datum:
27 december 2016
Aanvraagnummer:
AVD224002016805

Gegevens gemachtigde

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

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 januari 2017
Geplande einddatum: 1 januari 2022
Titel project: Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling van een 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: € 935,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam:

Functie:

Plaats:

Datum:



Weesp

22 december 2016

Datum:

27 december 2016

Aanvraagnummer:

D224002016805



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV

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
AVD224002016805

Bijlagen

2

Datum 27 december 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 27 december 2016

Vervaldatum: 26 januari 2017

Factuurnummer: 16700805

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016805	€ 935,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 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

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
AVD224002016805

Datum 3 januari 2017

Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw

Op 22 december 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589" met aanvraagnummer AVD224002016805. 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:

Onduidelijkheden

Kunt u een nieuwe Bijlage Dierproeven sturen waar u:

- de 3V's (vraag D) aanvult voor vervanging en verfijning en
- het ongerief (vraag K) duidelijk weergeeft; indien er verschillende classificaties zijn geef dan aan voor hoeveel dieren welk ongerief van toepassing is.

Voor de groepen 6 en 7 is geeft u aan dat de proef stopt zodra 70% van de dieren is gestorven of na 70 dagen. Is het mogelijk hiervoor een andere werkwijze toe te passen waarbij de dood niet een uitleesparameter is? In hoeverre worden de humane eindpunten bij deze groepen toegepast? Indien van toepassing, wilt u dan de antwoorden over deze groepen verwerken in de Bijlage Dierproeven?

De DEC geeft aan dat uw instelling voornemens is om per januari 2017 bedrijfsonderdelen te ruilen, waarbij de diergeneesmiddelen naar uw instelling

komen. Het is mogelijk dat hiermee andere ontwikkelingen van een Marek-product tot uw beschikking komen, waarmee onderliggende aanvraag geen grote kans van slagen heeft. Dit raakt aan de haalbaarheid van dit project. Inmiddels is het januari 2017; kunt u aangeven of hier sprake van is?

Datum:
3 januari 2017
Aanvraagnummer:
AVD224002016805

De DEC geeft aan dat de activiteiten op de locatie in Weesp waarschijnlijk in de loop van 2017 gaan stoppen en om dit project tijdig af te kunnen ronden, het ook op tijd gestart moet worden. In het aanvraagformulier is een termijn van 5 jaar aangegeven. Kunt u aangeven hoe lang u daadwerkelijk nodig hebt voor dit project? Indien het project wordt gestopt, zal het dan elders worden voortgezet? Indien het project afgerond wordt, wordt het vaccin dan daadwerkelijk op de markt gebracht, al dan niet door een andere partij?

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



Melding bijlagen

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

Naam instelling: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV

Adres:

Postcode en plaats:

Aanvraagnummer: AVD224002016805

2 Bijlagen

Welke bijlagen stuurt u mee?
Vink de bijlagen aan of vul de naam of omschrijving in.

- ☐ Projectvoorstel
- ☐ Beschrijving Dierproeven
- ☐ Niet-technische samenvatting
- ☐ Melding Machtiging
- ☐ Aanvraagformulier
- ☐
- ☐
- ☐

Datum:

3 januari 2017

Aanvraagnummer:

AVD224002016805

3 Ondertekening

Naam:

Datum: - -

Handtekening:

Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

Aan : Centrale Commissie Dierproeven
Van : DEC BI Weesp
Datum : 04 januari 2017
Referentie : HvD/17.673
Onderwerp : Aanvullende informatie project AVD224002016805

Geachte medewerkers van de CCD,

Op 3 januari 2017 heb ik van u een verzoek om aanvullende informatie m.b.t. aanvraag AVD224002016805 ontvangen. Onderstaand treft u de antwoorden op uw vragen aan. Naar aanleiding van uw vragen is de bijlage dierproeven aangepast welke is bijgesloten.

De door de CCD gestelde vragen gaan over de aanvraag zelf, over het DEC advies en over de strategie van het bedrijf. Daarom zijn de antwoorden opgesteld in samenwerking tussen de onderzoeker, het R&D management, het site management en ondergetekende als vertegenwoordiger van de DEC (geen lid).

Vraag CCD: Kunt u een nieuwe Bijlage Dierproeven sturen waar u:

- de 3V's (vraag D) aanvult voor vervanging en verfijning en
- het ongerief (vraag K) duidelijk weergeeft; indien er verschillende classificaties zijn geef dan aan voor hoeveel dieren welk ongerief van toepassing is.

Antwoord: Het antwoord onder vraag D is vervangen door de volgende tekst waarin vervanging en verfijning beter staat omschreven:

As chickens are the target animal species they are the best model to investigate, and as the aim of the study is to measure the effect of the vaccine on the animal itself, no replacement of the in-vivo model is possible.

In addition, the number of animals is determined as required by EU monograph 04/2013:0589.

Onder vraag K is niet alleen het aantal dieren vermeld met ernstig ongerief, maar zijn alle dieren geklassificeerd:

A maximum of 100 animals are classified as severe as mortality is expected after challenge. For all animals that are not (or will not be) classified as severe, mortality is not likely and protection against challenge is expected.

These 140 animals are therefore classified as moderate due to the number of procedures.

Vraag CCD: Voor de groepen 6 en 7 is geeft u aan dat de proef stopt zodra 70% van de dieren is gestorven of na 70 dagen. Is het mogelijk hiervoor een andere werkwijze toe te passen waarbij de dood niet een uitleesparameter is? In hoeverre worden de humane eindpunten bij deze groepen toegepast? Indien van toepassing, wilt u dan de antwoorden over deze groepen verwerken in de Bijlage Dierproeven?

Antwoord: Voor de groepen 6 en 7 stopt de proef zodra de eis zoals beschreven in de Europese Farmacopee is bereikt. Deze eis beschrijft dat minimaal 70% van de controle dieren klinische verschijnselen van Marek's Disease, macroscopische leasies, en/of sterfte moeten vertonen.

Onder vraag A is de tekst als volgt aangepast:

...*"chickens inoculated with vaccine-candidates and thereafter challenged will be observed for 70 days post challenge, and the unvaccinated challenged chickens until the criteria of at least 70% morbidity (clinical signs of MDV) and/or mortality is met up to a maximum of 70 days post challenge"*....

Onder vraag D en I is beschreven op welke manier het humane eindpunt wordt toegepast.

Vraag CCD: De DEC geeft aan dat uw instelling voornemens is om per januari 2017 bedrijfsonderdelen te ruilen, waarbij de diergeneesmiddelen naar uw instelling komen. Het is mogelijk dat hiermee andere ontwikkelingen van een Marek-product tot uw beschikking komen, waarmee onderliggende aanvraag geen grote kans van slagen heeft. Dit raakt aan de haalbaarheid van dit project. Inmiddels is het januari 2017; kunt u aangeven of hier sprake van is?

Antwoord: Per 1 Januari 2017 is Merial onderdeel geworden van Boehringer Ingelheim. Dit betekent dat de gehele Merial organisatie geïntegreerd gaat worden binnen ons bedrijf. Voor die integratie is een periode van minimaal 1 jaar gepland. In dat jaar zullen alle lopende R&D projecten naast elkaar gelegd worden en zal er een keuze gemaakt worden welke projecten door zullen gaan en welke gestopt zullen worden. De pluimvee R&D groep in Hannover heeft bij het R&D management aangegeven dat m.b.t. het Marek project (waartoe deze aanvraag behoort) en snel besluit noodzakelijk is. Het is bij de R&D groep in Hannover bekend dat de DEC BI Weesp de voorwaarde gesteld heeft dat er eerst een evaluatie moet plaatsvinden voordat gestart kan worden met dit project. Deze evaluatie heeft nog niet plaatsgevonden maar is wel verwacht op redelijk korte termijn. De DEC BI Weesp heeft besloten dat er evengoed een advies gegeven kan worden omdat het advies voorwaardelijk is. Dat betekent dat het project niet zal starten tenzij de haalbaarheid van het project goed blijkt te zijn, ook in het licht van producten die in de Merial R&D pijplijn zitten en Marek vaccin dat Merial al op de markt heeft. Zodra de evaluatie van dit project door het R&D management heeft plaatsgevonden zal de CCD daarvan op de hoogte worden gesteld.

Vraag CCD: De DEC geeft aan dat de activiteiten op de locatie in Weesp waarschijnlijk in de loop van 2017 gaan stoppen en om dit project tijdig af te kunnen ronden, het ook op tijd

gestart moet worden. In het aanvraagformulier is een termijn van 5 jaar aangegeven. Kunt u aangeven hoe lang u daadwerkelijk nodig hebt voor dit project? Indien het project wordt gestopt, zal het dan elders worden voortgezet? Indien het project afgerond wordt, wordt het vaccin dan daadwerkelijk op de markt gebracht, al dan niet door een andere partij?

Antwoord: Het project bestaat uit maar 1 proef. Die proef duurt vanaf eerste toediening 120 dagen. Dat is daarmee ook de duur van het onderzoek (met uitzondering van rapportage). Het is de bedoeling dat het onderzoek is afgerond voor het eind van de zomer 2017. Als het project start dan is het onwaarschijnlijk dat het gestopt wordt. Bovendien zijn de vergunde dieren verbruikt zodra de proef gestart is. Als nadat de proef gestart is, de proef toch gestopt wordt dan is het dus niet toegestaan de proef elders voort te zetten omdat de vergunde dieren al verbruikt zijn. Als aan de evaluatie voorwaarde voldaan wordt en de vergunning verleend wordt, dan is het mogelijk dat het project toch niet in Weesp zal starten. In dat geval overweegt de vergunninghouder de vergunning over te dragen aan een andere Nederlandse vergunninghouder die dan de proef zou kunnen uitvoeren. In dat geval zal de CCD daarvan op de hoogte gesteld worden.

Als het project wordt afgerond dan zal naar alle waarschijnlijkheid het product ook op de markt gebracht worden. Daarbij moet wel worden aangetekend dat het product na afloop van dit project niet gereed is om op de markt te brengen. Er zullen nog diverse aanvullende stappen gezet moeten worden voordat dit het geval kan zijn. Bij die aanvullende stappen kunnen natuurlijk nog blokkades optreden die commercialisatie in de weg kunnen staan. Het project zal de evaluatie niet overleven als aan het eind van de evaluatie niet de intentie bestaat om het project door te zetten tot en met commercialisatie.

Ik hoop hiermee u voldoende geïnformeerd te hebben om de aanvraag verder te beoordelen.

Mede namens de onderzoeker, DEC BI Weesp, R&D management en Site management,.





Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	22400	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	BIAHO bv	
1.3	List the serial number and type of animal procedure. <i>Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.</i>	Serial number 3.4.4.1	Type of animal procedure 201612.1 Increase in virulence and MID of Marek's Disease vaccine candidate

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The testing of Marek's Disease vaccine candidates following European Pharmacopoeia (EP) monograph 0589 includes a number of different animal studies which evaluate and subsequently describe the efficacy and safety of vaccine candidates. Two studies will be combined to reduce the number of positive controls.

Among them is the study which evaluates the safety of a vaccine candidate once it has been sequentially passaged five times in the target species with the lowest passage of the vaccine candidate. For the latter usually the masterseed virus (MS) is used. The passage study is currently performed in a contract research organization (CRO) under GLP conditions. The study design described here is defined in EP monograph 04/2013:0589 section 2-4-1 using material obtained as described in section 2-4-2. The MS and virus material resulting from passage 5 (MS+5) in chickens (here CVI 988 containing peripheral blood mononuclear cells (PBMC)) will be applied to one-day-old SPF chickens by the least safe route for chickens, determined to be the intramuscular route (i.m.). The second part of the study will be performed to determine the Minimal Immunizing Dose (MID) in commercial layers following section 2-4-3 from EP monograph 04/2013:0589. As the target product profile states that the vaccine to be marketed needs to have the subcutaneous route (s.c.) for the label claim, the MID has to be determined for this route.

As control a group of unvaccinated day-old SPF chickens and a group of unvaccinated commercial layers will be inoculated via the i.m. route with a very virulent Marek's disease virus. Chickens inoculated with the vaccine-candidates only will be observed for 120 days post inoculation, chickens inoculated with vaccine-candidates and thereafter challenged will be observed for 70 days post challenge, and the unvaccinated challenged chickens until the criteria of at least 70% morbidity (clinical signs of MDV) and/or mortality is met up to a maximum of 70 days post challenge. The primary outcome of the test is the presence or absence of notifiable clinical signs, macroscopic lesions of Marek's disease or death attributable to the vaccine virus and/or challenge virus.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

For the safety part of the study, day-old SPF chickens will be inoculated intramuscular with either the MS (Clone01A-P31) or PBMC resulting from chicken passage 5 of the MS (MS+5). One group of SPF chickens will serve as control which will be inoculated intramuscular with a virulent Marek's disease virus to verify the susceptibility of the used genetic background of that SPF chicken. The dose used is according to EP.

For the MID part of the study, day-old unvaccinated commercial layers will be vaccinated subcutaneous with one of three doses of the MS. The vaccinated birds will be challenged 7 days after vaccination via the intramuscular route. One group of day-old commercial layers will serve as control which will be inoculated intramuscular with a virulent Marek's disease virus to verify the susceptibility of the commercial flock.

The observation period for the vaccinated groups of the safety part of the study is 120 days post inoculation, while the remaining chickens will be observed for 70 days post challenge. The different groups and treatments are described in Table 2.

Table 1. Schedule of events

Study day (SD)	Activity
SD 0	Inclusion of day-old chicks Vaccinate chickens with MS (SPF; i.m.), MS+5 (SPF; i.m.), or with one of three doses of MS P36 (MDA-positive; s.c.)
SD 7	Challenge the vaccinated and unvaccinated MDA-positive birds with virulent Marek's disease virus (i.m.) Challenge unvaccinated SPF birds with virulent Marek's disease virus (i.m.)
SD 1- 120	Clinical examination of vaccinated groups of the safety part of the study, at least once daily Record clinical signs, remove sick individuals, perform necropsy
SD 1 - 77	Clinical examination of all other groups at least once daily Record clinical signs, remove sick individuals, perform necropsy
SD 77	End of observation period for the virulent Marek's disease virus inoculated groups: euthanize all remaining chickens of this group, perform necropsy
SD120	End of observation period for remaining chickens; euthanize all remaining chickens of these groups, perform necropsy

Table 2. Experimental design

Group	Source of chickens	No of animals per group	Vaccine	Route of administration	TCID ₅₀ /dose in 0,2ml
1	SPF	40	Clone01A-P31 (MS)	i.m.	10fold dose
2	SPF	40	MS+5	i.m.	10fold dose
3	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd
4	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd

5	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd
6	SPF	40	virulent Marek's disease virus	i.m.	TBD ^a
7	commercial	30	virulent Marek's disease virus	i.m.	TBD ^a

^aThe challenge dose which causes the clinical signs as per EP 04/2013:0589 will be used

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The minimum numbers of chickens are described in the EU monograph (04/2013:0589).

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

In total 120 SPF birds and 120 commercial layers will enrol in this study. Both male as female animals will be used based on the assumption that there is a 50%/50% gender ratio.

Unvaccinated challenged, and vaccinated challenged birds will be observed until 70 days post challenge (virulent Marek's disease virus), and all vaccinated unchallenged birds until 120 days post vaccination.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Animals exhibiting severe clinical signs of illness or discomfort which leads to impaired physiological behaviour and/or the inability to maintain homeostasis will be euthanized, as the humane endpoint has therefore been reached. All animals will be inspected daily to ensure that clinical signs are not missed and therefore the humane endpoint is accurately set and the animal is euthanized timely, preventing unnecessary suffering. All fixation and administration procedures will be performed by experienced animal technicians, ensuring fast and accurate administration minimizing stress for the animals.

The animals will be housed in animal rooms equipped with HEPA filters.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The tested vaccine candidate was passaged recently in SPF chickens at a CRO. Since this is a new masterseed this pivotal safety and efficacy study as explained in this proposal has not been performed before.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☒ No

☐ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

☐ Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

To accurately determine the performance of the vaccine candidate the immune system must not be iatrogenically influenced. Therefore, no analgesics will be used as this will interfere with the study results.

The animals will be clinically inspected at least daily to ensure accurate determination of the humane endpoint and timely euthanasia.

☐ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Stress due to handling and identification measures; stress due to vaccine and challenge administration.

Explain why these effects may emerge.

Fixation to place identification wing-tags; subcutaneous and intramuscular inoculation.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All fixation and administration procedures will be performed by experienced animal technicians, ensuring fast and accurate administration minimizing stress for the animals.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☐ No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals exhibiting severe clinical signs of illness or discomfort which leads to impaired physiological behaviour and/or the inability to maintain homeostasis will be euthanized, as the humane endpoint has therefore been reached. Severe clinical signs leading to an animal being incapable of displaying normal behaviour and/or maintaining its homeostasis will be euthanized. All animals will be inspected daily to ensure that clinical signs are not missed and therefore the humane endpoint is accurately set and the animal is euthanized timely, preventing unnecessary suffering.

Indicate the likely incidence.

Severe: between 70% and 100% of groups 6 and 7, maximum 70 animals (positive control animals inoculated with the virulent Marek's disease virus); and 100% for the lowest dose group, maximum 30 animals. Total 100 animals.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

A maximum of 100 animals are classified as severe as mortality is expected after challenge. For all animals that are not (or will not be) classified as severe, mortality is not likely and protection against challenge is expected. These 140 animals are therefore classified as moderate because of the number of procedures.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals are inoculated with a virulent Marek's disease virus which causes mortality.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

☒ Yes

Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	22400	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	BIAHO bv	
1.3	List the serial number and type of animal procedure. <i>Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.</i>	Serial number 3.4.4.1	Type of animal procedure 201612.1 Increase in virulence and MID of Marek's Disease vaccine candidate

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The testing of Marek's Disease vaccine candidates following European Pharmacopoeia (EP) monograph 0589 includes a number of different animal studies which evaluate and subsequently describe the efficacy and safety of vaccine candidates. Two studies will be combined to reduce the number of positive controls.

Among them is the study which evaluates the safety of a vaccine candidate once it has been sequentially passaged five times in the target species with the lowest passage of the vaccine candidate. For the latter usually the masterseed virus (MS) is used. The passage study is currently performed in a contract research organization (CRO) under GLP conditions. The study design described here is defined in EP monograph 04/2013:0589 section 2-4-1 using material obtained as described in section 2-4-2. The MS and virus material resulting from passage 5 (MS+5) in chickens (here CVI 988 containing peripheral blood mononuclear cells (PBMC)) will be applied to one-day-old SPF chickens by the least safe route for chickens, determined to be the intramuscular route (i.m.). The second part of the study will be performed to determine the Minimal Immunizing Dose (MID) in commercial layers following section 2-4-3 from EP monograph 04/2013:0589. As the target product profile states that the vaccine to be marketed needs to have the subcutaneous route (s.c.) for the label claim, the MID has to be determined for this route.

As control a group of unvaccinated day-old SPF chickens and a group of unvaccinated commercial layers will be inoculated via the i.m. route with a very virulent Marek's disease virus. Chickens inoculated with the vaccine-candidates only will be observed for 120 days post inoculation, chickens inoculated with vaccine-candidates and thereafter challenged will be observed for 70 days post challenge, and the unvaccinated challenged chickens until the criteria of at least 70% morbidity (clinical signs of MDV) and/or mortality is met up to a maximum of 70 days post challenge. The primary outcome of the test is the presence or absence of notifiable clinical signs, macroscopic lesions of Marek's disease or death attributable to the vaccine virus and/or challenge virus.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

For the safety part of the study, day-old SPF chickens will be inoculated intramuscular with either the MS (Clone01A-P31) or PBMC resulting from chicken passage 5 of the MS (MS+5). One group of SPF chickens will serve as control which will be inoculated intramuscular with a virulent Marek's disease virus to verify the susceptibility of the used genetic background of that SPF chicken. The dose used is according to EP.

For the MID part of the study, day-old unvaccinated commercial layers will be vaccinated subcutaneous with one of three doses of the MS. The vaccinated birds will be challenged 7 days after vaccination via the intramuscular route. One group of day-old commercial layers will serve as control which will be inoculated intramuscular with a virulent Marek's disease virus to verify the susceptibility of the commercial flock.

The observation period for the vaccinated groups of the safety part of the study is 120 days post inoculation, while the remaining chickens will be observed for 70 days post challenge. The different groups and treatments are described in Table 2.

Table 1. Schedule of events

Study day (SD)	Activity
SD 0	Inclusion of day-old chicks Vaccinate chickens with MS (SPF; i.m.), MS+5 (SPF; i.m.), or with one of three doses of MS P36 (MDA-positive; s.c.)
SD 7	Challenge the vaccinated and unvaccinated MDA-positive birds with virulent Marek's disease virus (i.m.) Challenge unvaccinated SPF birds with virulent Marek's disease virus (i.m.)
SD 1- 120	Clinical examination of vaccinated groups of the safety part of the study, at least once daily Record clinical signs, remove sick individuals, perform necropsy
SD 1 - 77	Clinical examination of all other groups at least once daily Record clinical signs, remove sick individuals, perform necropsy
SD 77	End of observation period for the virulent Marek's disease virus inoculated groups: euthanize all remaining chickens of this group, perform necropsy
SD120	End of observation period for remaining chickens; euthanize all remaining chickens of these groups, perform necropsy

Table 2. Experimental design

Group	Source of chickens	No of animals per group	Vaccine	Route of administration	TCID ₅₀ /dose in 0,2ml
1	SPF	40	Clone01A-P31 (MS)	i.m.	10fold dose
2	SPF	40	MS+5	i.m.	10fold dose
3	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd
4	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd

5	commercial	30	Clone01A-P31 Passage 36	s.c.	tbd
6	SPF	40	virulent Marek's disease virus	i.m.	TBD ^a
7	commercial	30	virulent Marek's disease virus	i.m.	TBD ^a

^aThe challenge dose which causes the clinical signs as per EP 04/2013:0589 will be used

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The minimum numbers of chickens are described in the EU monograph (04/2013:0589).

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

In total 120 SPF birds and 120 commercial layers will enrol in this study. Both male as female animals will be used based on the assumption that there is a 50%/50% gender ratio. Unvaccinated challenged, and vaccinated challenged birds will be observed until 70 days post challenge (virulent Marek's disease virus), and all vaccinated unchallenged birds until 120 days post vaccination.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

As chickens are the target animal species they are the best model to investigate, and as the aim of the study is to measure the effect of the vaccine on the animal itself, no replacement of the in-vivo model is possible.

In addition, the number of animals is determined as required by EU monograph 04/2013:0589.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Animals exhibiting severe clinical signs of illness or discomfort which leads to impaired physiological behaviour and/or the inability to maintain homeostasis will be euthanized, as the humane endpoint has therefore been reached. All animals will be inspected daily to ensure that clinical signs are not missed and therefore the humane endpoint is accurately set and the animal is euthanized timely, preventing unnecessary suffering. All fixation and administration procedures will be performed by experienced animal technicians, ensuring fast and accurate administration minimizing stress for the animals.

The animals will be housed in animal rooms equipped with HEPA filters.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The tested vaccine candidate was passaged recently in SPF chickens at a CRO. Since this is a new masterseed this pivotal safety and efficacy study as explained in this proposal has not been performed before.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☒ No

☐ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

☐ Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

To accurately determine the performance of the vaccine candidate the immune system must not be iatrogenically influenced. Therefore, no analgesics will be used as this will interfere with the study results.

The animals will be clinically inspected at least daily to ensure accurate determination of the humane endpoint and timely euthanasia.

☐ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Stress due to handling and identification measures; stress due to vaccine and challenge administration.

Explain why these effects may emerge.

Fixation to place identification wing-tags; subcutaneous and intramuscular inoculation.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

All fixation and administration procedures will be performed by experienced animal technicians, ensuring fast and accurate administration minimizing stress for the animals.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☐ No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals exhibiting severe clinical signs of illness or discomfort which leads to impaired physiological behaviour and/or the inability to maintain homeostasis will be euthanized, as the humane endpoint has therefore been reached. Severe clinical signs leading to an animal being incapable of displaying normal behaviour and/or maintaining its homeostasis will be euthanized. All animals will be inspected daily to ensure that clinical signs are not missed and therefore the humane endpoint is accurately set and the animal is euthanized timely, preventing unnecessary suffering.

Indicate the likely incidence.

Severe: between 70% and 100% of groups 6 and 7, maximum 70 animals (positive control animals inoculated with the virulent Marek's disease virus); and 100% for the lowest dose group, maximum 30 animals. Total 100 animals.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

A maximum of 100 animals are classified as severe as mortality is expected after challenge. For all animals that are not (or will not be) classified as severe, mortality is not likely and protection against challenge is expected. These 140 animals are therefore classified as moderate because of the number of procedures.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals are inoculated with a virulent Marek's disease virus which causes mortality.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

☒ Yes



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV

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

AVD224002016805

Bijlagen

1

Datum 30 januari 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [REDACTED]

Op 22 december 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589" met aanvraagnummer AVD224002016805. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 4 januari 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betrof de 3V's, het ongerief, de humane eindpunten en de haalbaarheid van het project.

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.

Met het oog op artikel 10a, lid 1, zijn er algemene voorwaarden gesteld. De voorwaarde betreffende de evaluatie van lopende projecten is overgenomen uit het DEC-advies.

U kunt met uw project "Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589" starten. De vergunning wordt afgegeven van 30 januari 2017 tot en met 31 december 2017. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat de experimenten een kortere doorlooptijd hebben en hiervoor geen vergunning van 5 jaar nodig is.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Beeoordeling 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.
Er is sprake van ernstig ongerief.

Datum:

30 januari 2017

Aanvraagnummer:

AVD224002016805

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Biahio gevoegd. Dit advies is opgesteld op 21 december 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. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

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

Bezwaar

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

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

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

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

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven

namens de

ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV

Adres: Postbus 36

Postcode en plaats: 1380 AA WEESP

Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 30 januari 2017 tot en met 31 december 2017, voor het project "Marek's Disease vaccine candidate: Efficacy and Safety study following European Pharmacopoeia monograph 0589" met aanvraagnummer AVD224002016805, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Biaho. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 22 december 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 december 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 december 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 21 december 2016, ontvangen op 22 december 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 4 januari 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Increase in virulence and MID of Marek's Disease vaccine candidate				
	Kippen /	240	42% Ernstig 58% Matig	

Voorwaarden

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

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk maart 2018 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.

Aanvraagnummer:
AVD224002016805

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

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

Voor aanvang van het project vindt er een evaluatie plaats door het verantwoordelijke management van alle lopende projecten binnen uw instelling, waaronder deze aanvraag. Als uit de evaluatie blijkt dat onderliggend project de potentie heeft om een product op te leveren dat beter is dan het huidige vaccin binnen uw instelling en dat beter is dan wat er in ontwikkeling is in andere projecten binnen uw instelling, kunt u het project starten. Als dit niet uit de evaluatie blijkt, dan is de haalbaarheid van de einddoelstelling slecht en kan onderliggend project niet starten. De uitkomst van de evaluatie meldt u aan de CCD.



Aanvraagnummer:
AVD224002016805

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

Aanvraagnummer:
AVD224002016805

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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

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.