

Inventaris Wob-verzoek W17-09										
nr.	document NTS 20171125	wordt verstrekt				weigeringsgronden				11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g		
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	NTS oud				x			x		
3	NTS nieuw	x								
4	Projectvoorstel				x			x		
5	Bijlage animal procedure				x			x		
6	Ontvangstbevestiging en factuur				x		x	x		
7	DEC advies				x			x		
8	Verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
9	Mail antwoord verzoek op aanvullende informatie				x		x	x		
10	Antwoord op verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
11	Advies CCD		x							x
12	Beschikking en vergunning				x		x	x		



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.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?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 10800
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]
KvK-nummer	30275924
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht
Postbus	12007
Postcode en plaats	3501AA Utrecht
IBAN	NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht

1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
Functie	[REDACTED]	
Afdeling	departement Infectie ziekten & Immunologie	
Telefoonnummer	[REDACTED]	
E-mailadres	[REDACTED]	

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
Functie	Post Doc	
Afdeling	departement Infectieziekten en Immunologie	
Telefoonnummer	[REDACTED]	
E-mailadres	[REDACTED]	

1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
Functie	Post Doc	
Afdeling	departement Infectieziekten en Immunologie	
Telefoonnummer	[REDACTED]	
E-mailadres	[REDACTED]	

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 5 - 2017 |
| Einddatum | 1 - 5 - 2018 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Immunisatie studie om de veiligheid te testen van een nieuwe vaccin producerende cellijn
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------------------------|
| Naam DEC | DEC Utrecht |
| Postadres | Postbus 85500 3508 GA Utrecht |
| E-mailadres | dec-utrecht@umcutrecht.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 568 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

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 

Datum 

Handtekening 



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project : Immunisatie studie om de veiligheid te testen van een nieuwe vaccin producerende cellijn
- 1.2 Looptijd van het project Drie maanden
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Vaccinatie, Kalf, Vaccin veiligheid

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Infectieziekten veroorzaken onnodig leed onder dieren. Vaccineren met veilige en effectieve vaccins is een belangrijk manier om infectieziekten te bestrijden. Sommige vaccins leiden tot een ongewenste afweerrespons, bijvoorbeeld doordat er antistoffen tegen diersoorteigen eiwitten worden aangemaakt. Antistoffen tegen deze diersoorteigen eiwitten kunnen in nakomelingen tot ziekte leiden. Het doel van dit onderzoek is om te bestuderen of een alternatieve productie van vaccins kan voorkomen dat vaccinatie leidt tot antistoffen tegen diersoorteigen eiwitten en of zo'n vaccin nog steeds goede bescherming geeft. Er zullen twee vaccins getest worden op kalveren, een vaccin geproduceerd op de normale manier en een vaccin welke de kans op

het induceren van antistoffen tegen diersoortigen eiwitten vermindert. [redacted] in de cellijn zijn [redacted], waardoor er [redacted] [redacted] en er [redacted]. Deze vaccins voldoen aan minimale veiligheids- en kwaliteitseisen. De afweerrespons geïnduceerd door deze vaccins zal gemeten en vergeleken worden.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? Met dit onderzoek wordt een bijdrage geleverd het verbeteren van de veiligheid van vaccins. Vaccins zijn belangrijk om kalveren, en dieren en mensen in het algemeen, gezond te houden. Dit onderzoek is een eerste stap in het ontwikkelen van een veiligere productie methode van vaccins: Testen of een alternatieve manier van celkweken voor vaccin productie leidt tot een veiliger vaccin.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? 14 kalveren in de leeftijd van 3-6 maanden.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? Vaccinatie en het afnemen van bloed geeft lichte stress. De vaccinatie kan leiden tot zwelling en een lichte temperatuursverhoging, de dieren hebben hier over het algemeen geen last van.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Licht ongerief door het inbrengen van een naald.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De kalveren gaan na afloop van het experiment terug naar de onderwijspool, daar is geen ontheffing voor nodig.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. Omdat antilichaamproductie na vaccinatie gemeten moet worden zijn proefdieren nodig.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Het minimaal aantal proefdieren wat nodig is om betrouwbaar een verschil tussen de twee behandelingsgroepen aan te tonen wordt gebruikt. Deze aantallen zijn statistisch onderbouwd.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Er is voor runderen gekozen, omdat dit ook de toekomstige doelgroep is.

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

De dieren worden gehuisvest in groepshuisvesting op stro, ze krijgen ad lib ruwvoer en krachtvoer. De vaccinatie en bloedafname wordt gedaan door medewerkers die hier veel ervaring mee hebben. Ze staan vanaf hun geboorte in een quarantaine stal, zodat het risico op besmetting nihil is en zijn van te voren negatief getest op BVD virus en antilichamen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Viruses for vaccine production are often grown on cell lines derived from the species in which the vaccine will be used. This means that there is a risk of contamination of the vaccine with proteins from this cell line and these proteins may elicit antibodies against proteins from the same species, called alloantibodies. Alloantibodies can lead to severe adverse effects (reviewed in Benedictus 2016). An example of an adverse effect as a result of a vaccine-induced alloantibody response is the disease Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP), which led to the death of thousands of calves throughout Europe and New Zealand (Jones 2013, Friedrich 2009). The disease is generally accepted to have been caused by an alloantibody response against proteins from the vaccine production cell line present in the vaccine (Benedictus 2016). Vaccination of cows with Pregsure® BVD (Bovine Viral Diarrhea) induced alloantibodies, which were transferred to the calf via the colostrum. These pathogenic antibodies attacked cells in the calf, leading to neonatal pancytopenia which usually resulted in death. Although the incidence of BNP in vaccinated animals was around 0.3%, the widespread use of Pregsure® BVD throughout Europe and the occurrence of subclinical disease, resulted in a large impact on the dairy industry. The vaccine contained a potent adjuvant that induced a strong and long lasting antibody response. The potency of the adjuvant is hypothesized to have contributed to the occurrence of BNP. Vaccine-induced alloantibody mediated disease have only sparsely been documented and BNP is the best studied example and also the example with the biggest impact. However, the use of new and more potent adjuvants may increase the risk of similar vaccine-induced alloantibody mediated diseases.

Novel methods to reduce the chance of alloantigen contamination of vaccines would greatly increase the safety of vaccines. Possible approaches to avoid alloantibodies responses, all applied more or less successfully are to i) use xenogeneic cell lines, ii) remove protein contaminations from the vaccine,

Many viruses will only grow on cell lines from the host species, making approach i) not generally applicable. Removing unwanted proteins ii) has the risk of being incomplete, is likely to be expensive and will have to be continuously performed. Innovative and more effective vaccines are not only likely to give stronger immune responsiveness to the infectious agent *per sé*, but also to impurities inevitably present. We therefore believe that

to has the highest chance of success. We have constructed

and have shown that this cell line has

in the cell line are

which means that

and A vaccine production cell line

modified to can be used continuously and for

Such an approach has the potential to strongly reduce the risk of mediated disease syndromes

Lindert Benedictus & Charlotte R. Bell (2016): The risks of using allogeneic cell lines for vaccine production: the example of Bovine Neonatal Pancytopenia, Expert Review of Vaccines, DOI: 10.1080/14760584.2017.1249859
Jones BA, Sauter-Louis C, Henning J, et al. Calf-level factors associated with bovine neonatal pancytopenia—a multi-country case control study. PLoS One. 8;2013:e80619. Epub 2013 Dec 7.
Friedrich A, Rademacher G, Weber B, et al. Gehäuftes auftreten von hämorrhagischer diathese infolge knochenmarkschädigung bei jungen kälbern. Tierarztl Umsch. 2009;64:423–431.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

The goals of this experiment are to test, as a proof of principle, whether an alternative vaccine production cell line reduces the risk of inducing an unwanted alloimmune response and whether such a vaccine induces an immune response against the viral component of the vaccine that is comparable to normal vaccines. For this purpose, we will compare the vaccine induced immune response of vaccines produced using the wild type- and the modified-vaccine-cell lines, respectively.

Assays to measure alloimmune responses and the immune response against the viral component of the vaccine are in routine use at the Dept of Infectious Diseases and Immunology, Fac of Veterinary Medicine. A veterinary pharmaceutical company will produce the vaccines according to routine procedures, and will assure that the vaccines meet minimal safety and quality criteria. The experiments will be conducted at the facilities of the Dept Farm Animal Health, Fac of Veterinary Medicine, that has qualified personnel involved in housing and maintenance of the calves as well as Veterinarians responsible for vaccination and sampling procedures.

3.3 Belang

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

Alloantigen contamination of vaccines poses a risk to the health and well-being of vaccinated animals, which is best exemplified by the occurrence of the vaccine-induced alloimmune-mediated disease Bovine Neonatal Pancytopenia (reviewed in Benedictus 2016). Whereas the alloantibodies do not cause harm to the vaccinated dams, upon natural transfer of maternal antibodies via colostrum they are able to do so in the newborn calves. Although the incidence of BNP in vaccinated animals was around 0.3%, deaths of thousands of calves have been attributed to Bovine Neonatal Pancytopenia (PEI 2011). In addition to this, the pathogenic vaccine-induced alloantibodies have also lead to subclinical disease (Bell 2014) and a reduction in the use of vaccines due to a fear among farmers of similar vaccine-induced diseases.

Vaccination is one of the most important sustainable and durable measures to reduce the burden of infectious diseases. Results from these experiments may lead to safer vaccine production cell lines, [REDACTED] which benefits the target species, but the concept will also be applicable to vaccine production in general.

Paul-Ehrlich-Institute. Investigating the cause of Bleeding Calf Syndrome. 2011. [cited 2016 Oct 14]. Available from: <http://www.pei.de/EN/information/journalists-press/press-releases/2011/02-cause-bleeding-calf-syndrome.html>

Bell CR, Kerr MG, Scott PR, et al. Evidence of a high incidence of subclinically affected calves in a herd of cattle with fatal cases of Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP). BMC Vet Res. 2014;10:245. Epub 2014 Nov 2.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Calves will be vaccinated with a BVD virus vaccine [REDACTED] grown on an alternative vaccine production cell line (n=5) or on the original cell line (n=5). The alloimmune response against vaccine components will be measured quantitatively in time and compared to test the safety of the vaccine. The antibody response against the viral component of the vaccine will also be measured quantitatively in time to test the suitability of the cell lines as vaccine production cell lines. Since this experiment is a proof of concept we do not intend to perform a challenge experiment of the vaccinated calves at this stage and the total antibody response against the viral component will be used as a correlate for a protective vaccine-induced immune response. Commercial BVD vaccines induce a protective vaccine-induced immune response. Therefore we call it a protective vaccine-induced immune response. Unvaccinated calves (n=4) will serve as control animals, since 'natural' antibodies against both alloantigens and the virus may occur. The antibody response is a suitable correlate of protection given the question studied and the impact on animal welfare of including a challenge studied is therefore not warranted.

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

Acclimatization.

Age \pm 3-6 months: Immunization (D0), booster after 3 and 6 weeks.

Weekly blood sampling from D-7 until the end of the experiment to perform several immunological assays.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Before the start of the experiment calves born from BVD-free dams will be selected and tested if they are BVD-free. In vitro suitable cell lines will be tested for the production of vaccines. The experimental vaccines will be produced according to standard production methods also used for the production of commercial vaccines.

In the experiment calves will be immunized with the experimental vaccines to test the induction of alloimmune responses and protective immune responses. Weekly blood samples are necessary to measure the immune responses in time. The immunization and blood sampling is not expected to lead to complications.

Following blood sampling the results from the different immunological assays will be analyzed to determine the alloimmune response and the immune response against the viral component in both experimental vaccination groups.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Immunisatie van kalveren
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		1	Immunisatie van kalveren

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van dit onderzoek is om de immuunrespons geïnduceerd door een conventioneel geproduceerd vaccin te vergelijken met een vaccin geproduceerd op een aangepase cellijn, hiervoor zijn levende kalveren nodig. De primaire uitkomstparameters zijn de kwantitatieve alloantilichaam- en virus specifieke antilichaamrespons. Bij BNP moederdieren zijn 46-91% van de alloantilichamen specifiek voor ██████████ Hierop gebaseerd nemen we aan dat de alloantilichaam niveaus in de groep gevaccineerd met het 'aangepaste vaccin' gemiddeld 50% is van de groep gevaccineerd met een 'normaal vaccin'.

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

Kalveren worden 3x subcutaan gevaccineerd met 3 weken tussentijd en wekelijks (11 weken) wordt bloed afgenomen, waarbij de bloedafname onder de 8ml/kg/14 dagen blijft.

Er wordt driemaal gevaccineerd in korte tijd. Dit is niet gebruikelijk in de praktijk, maar is bedoeld om een hoger antilichaam productie krijgen om zodoende de inductie van ongewenste (allo)antilichamen beter te kunnen meten.

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

Sample size berekening:

We verwachten dat de alloantilichaam niveaus in de groep gevaccineerd met het 'aangepaste vaccin' 50% is van de groep gevaccineerd met een 'normaal vaccin'. Uitgaande van een power van 80%, een alpha van 5% en een standard deviatie in de alloantilichaam respons van 25% van het gemiddelde in de 'normaal vaccin' groep resulteert dit in een groeps grootte van $n=4$. Rekening houdend met mogelijke uitval, 5 dieren per groep. ongevaccineerde dieren worden meegenomen als controle voor spontane/maternale alloantilichamen en besmetting met BVD virus wat leidt tot antilichamen tegen BVD ($n=3 + 1 \text{ uitval} = 4 \text{ dieren}$).

B. De dieren

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

Runderen, kalveren, n=14, ± 3-6 maanden lft, vrij van BVD antilichamen.

Er wordt gekozen voor kalveren omdat deze makkelijker te huisvesten zijn dan volwassen runderen. Tevens is het makkelijker om kalveren te verkrijgen die geen antilichamen tegen BVD hebben. Voor het doel van het onderzoek maakt het niet uit of de proef uit wordt gevoerd in kalveren of volwassen dieren.

De kalveren worden betrokken van het departement Landbouwhuisdieren, faculteit Diergeneeskunde UU.

De kalveren van het departement landbouwhuisdieren zijn geboren uit BVD-vrije koeien die betrokken zijn in een voedingsexperiment. Deze BVD vrije kalveren kunnen derhalve in een schone omgeving opgefokt worden en zijn voor aanvang van het experiment negatief getest op BVD antigeen en antilichamen.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

Gezonde dieren die terug de onderwijspool ingaan

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: niet mogelijk, omdat antilichaamproductie na vaccinatie gemeten moet worden, hierbij zijn proefdieren nodig. Vermindering: statistische berekening benodigde aantal proefdieren, verfijning: voor runderen gekozen, omdat dat de toekomstige doelgroep is.

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

Handelingen vaccinatie en bloedafname zijn de ondergrens van licht ongerief en milieu-effecten spelen in dit onderzoek geen rol. De handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerd en ervaren personen. De dieren worden gehuisvest in groepshuisvesting op stro en krijgen krachtvoer en ad lib ruwvoer.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

x

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

De pijn door vaccineren en bloedafname is minimaal en ongerief door pijnverlichtingsmethoden wegen niet op tegen de minimale pijn veroorzaakt door deze bloedafname en vaccineren. Vaccinatie kan leiden tot een lichte kortdurende koorts, welke niet geassocieerd is met klinische ziektesymptomen. Vaccinatie kan tevens leiden tot zwelling op de injectieplaats (warm, stevig, gevoelig voor palpatie) welke gewoonlijk binnen 14 dagen vanzelf weg trekt. Deze reactie is een verwacht gevolg van de immunrespons tegen het vaccin en behandeling is niet nodig. Als dieren klinische ziekteverschijnselen vertonen zullen de dieren wel met NSAID's behandeld worden.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

geen verwacht

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

nvt

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

Goede veterinaire zorg en rustig met de dieren omgaan

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

[REDACTED]

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD1080020171125

Bijlagen

2

Datum 23 maart 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 22 maart 2017. Het gaat om uw project "Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1080020171125. 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:

23 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD1080020171125

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
23 maart 2017
Aanvraagnummer:
AVD1080020171125

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10800
Naam instelling of organisatie: Universiteit Utrecht
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 30275924
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: departement Infectie ziekten & Immunologie
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Datum:
23 maart 2017
Aanvraagnummer:
AVD1080020171125

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: Post Doc
Afdeling: departement Infectieziekten en Immunologie
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam: [REDACTED]
Functie: dierenarts/ onderzoeker (UD)
Afdeling: Departement Landbouwhuisdieren
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 mei 2017
Geplande einddatum: 1 mei 2018
Titel project: Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line
Titel niet-technische samenvatting: Immunisatie studie om de veiligheid te testen van een nieuwe vaccin producerende cellijn
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 568,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- Projectvoorstel
- Beschrijving Dierproeven
- Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

- DEC-advies

Ondertekening

Naam:



Functie:



Plaats:

Utrecht

Datum:

1 februari 2017

Datum:

23 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD1080020171125



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UU-ASC
Postbus 80011
3508 TA UTRECHT


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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD1080020171125
Bijlagen
2

Datum 23 maart 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 23 maart 2017
Vervaldatum: 22 april 2017
Factuurnummer: 171125
Ordernummer: CB. 841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1080020171125	€ 568,00

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.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2017.II.811.003
2. Titel van het project : Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line
3. Titel van de NTS : Immunisatie studie om de veiligheid te testen van een nieuwe vaccin producerende cellijn

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

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

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

- ontvangen door DEC: 07-02-2017
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 15-02-2017
- anderszins behandeld:
- termijnonderbreking(en) van / tot : 20-02-2017/02-03-2017
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag:
- advies aan CCD: 20-03-2017

7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 20-02-2017
- Datum antwoord: 02-03-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af hoe de aanpassing van de cellijn is gedaan en of daardoor niet iets anders in de cellijn terecht is gekomen, wat in de toekomst problemen kan opleveren bij vaccinatie studies.

█ in de cellijn zijn █ Dit is gedaan met behulp van █, wat betekent dat er █ en dat er █

- 3.4 Onderzoeksstrategie: Is het wel terecht dat u voor BVD de woorden 'protective immune respons' gebruikt?

Commerciële BVD vaccine geven een beschermende immuunrespons en er kan in het geval van BVD dus gesproken worden over een 'protective immune response'. In de tekst zeggen we dat we de antilichaam respons tegen het BVD virus meten en dat dit gecorreleerd is met een 'protective immune response'.

Bijlage 1

- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: U geeft aan dat de alloantilichaam niveaus in de groep, gevaccineerd met het 'aangepaste vaccin', 50% is. Het is niet duidelijk waar deze 50% op gebaseerd is. Graag verhelderen.
Bij BNP moederdieren zijn 46–91% van de alloantilichamen specifiek voor █ Hierop gebaseerd nemen we aan dat de alloantilichaam niveaus in de groep gevaccineerd met het 'aangepaste vaccin' gemiddeld 50% is van de groep gevaccineerd met een 'normaal vaccin'.
 - G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest: De DEC vraagt zich af of de kalveren tijdens de huisvesting het risico lopen om door naburige dieren alsnog besmet te raken?
Dieren staan sinds de geboorte in quarantaine en zijn getest op aanwezigheid van BVD-Ag en BVD-Al, beiden waren negatief.
 - L. Wijze van doden: Niet helder is wat er met de dieren na het experiment gebeurt. De dieren worden niet in het kader van het experiment gedood, maar wel buiten het experiment om? In de NTS geeft u aan dat de dieren als normale kalveren worden afgevoerd. Betekent dit dat ze naar de slacht gaan? Is daar een ontheffing voor? Graag verduidelijken in de aanvraag en bij punt 3.6 in de NTS.
De dieren gaan na afloop de onderwijs pool weer in. In overleg met IvD hoeft op dit moment geen verdere actie ondernomen te worden.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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

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

- Advies expert:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. De opzet komt het best overeen met voorbeeld 1 uit de handreiking 'Handreiking Invulling Definitie Project'. De aanvraag betreft een proof of principle studie met een straight forward opzet. Het is helder wat de primaire uitkomstparameters zijn en welke handelingen de individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondervinden. De DEC is er om die reden van overtuigd dat de het project toetsbaar is.
2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstellingen.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is bestuderen of het gebruik van een alternatieve vaccinatiec lijn het risico op het induceren van een allo-immuunrespons verminderd en of een dergelijk vaccin een zelfde immuunrespons induceert als conventionele vaccins. Het uiteindelijke doel van het project is het ontwikkelen van een veiligere en effectievere productiemethode van vaccins.
Sommige vaccins leiden tot een ongewenste allo-immuunrespons, waarbij antistoffen tegen de diersoort eigen eiwitten worden aangemaakt. Deze antistoffen kunnen in nakomelingen tot ziekte leiden. Het zoeken naar een alternatieve productiemethode van vaccinatiec lijnen, waarbij deze allo-immuunresponse niet optreedt kan derhalve leiden tot een veiligere en effectievere vaccinatie. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de proefdieren/het doeldier en het onderzoeksveld. Voor de proefdieren (runderen) geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en pijn ervaren. De proefdieren zijn tevens doeldier. Voor hen is dit onderzoek van belang, omdat het kan bijdragen aan een veiligere en effectievere methode van vaccineren, wat ten gunste komt aan hun gezondheid (en dat van hun kalveren) en daaruit voortvloeiend de kwaliteit van leven. Voor het onderzoeksveld geldt dat het ontwikkelen

van een alternatieve productiemethode bijdraagt aan een goede wetenschappelijke reputatie. Wetenschappelijke status kan door het onderzoeksveld van belang geacht worden, maar dient naar de mening van de DEC geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren.

6. De aanvrager geeft aan dat er geen nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De onderzoeksgroep heeft veel ervaring met het meten van allo-immuunrespons en de immuunrespons tegen virale componenten in vaccins. Een veterinaire farmaceutische bedrijf zal de vaccins produceren. De DEC is er daarom van overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren. De DEC is er bovendien van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project zal kunnen en blijven voldoen aan de 3V-beginselen om te voorkomen dat teveel proefdieren zullen worden ingezet en dat ze onnodig nadeel zullen ondervinden van de experimenten.
8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Voor het onderzoek worden BVD vrije kalveren gebruikt, welke worden geboren uit BVD-vrije runderen. Om te checken of de kalveren ook echt BVD vrij zijn, zullen zij direct na geboorte worden getest of zij het BVD virus of antilichamen daartegen hebben en vervolgens in quarantaine worden geplaatst om het besmettingsgevaar nihil te houden. Dit is echter nog geen onderdeel van het experiment maar een gangbare procedure bij de dierfaciliteit. Wanneer de kalveren 3 tot 6 maanden oud zijn start het experiment met het vaccineren van de dieren met een BVD virus, geproduceerd op een aangepaste cellijn of de conventionele cellijn. De primaire uitkomstparameters zijn de kwantitatieve alloantilichaam- en virus specifieke antilichaamrespons. Omdat het gaat om een proof of concept studie zullen de gevaccineerde kalveren niet gechallenged worden en de totale antibodyrespons tegen virale componenten zal gebruikt worden als een correlaat voor een beschermend vaccin-geïnduceerde immuunrespons.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
 - Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)
 - Dieren in/uit het wild (10f)
 - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)

- Hergebruik (1e lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)

10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief is ingeschat als licht als gevolg van het 3x subcutaan vaccineren, het wekelijks afnemen van bloed en de eventuele stress die de dieren hiervan ondervinden.
12. De integriteit van de dieren wordt fysiek aangetast vanwege het vaccineren en de bloedafnames.
13. Vanwege de opzet van het experiment worden geen humane eindpunten verwacht.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Het is voorsnog niet mogelijk om de antilichaamproductie na vaccinatie *in vitro* of *in silico* te meten. Om de doelstelling van dit project te kunnen behalen zijn derhalve *in vivo* experimenten noodzakelijk.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Voor het berekenen van het aantal benodigde dieren worden statistische methoden toegepast. En ten behoeve van de vermindering van dierproeven zullen deze experimenten uitgevoerd worden in zowel mannelijke als vrouwelijke kalveren. De DEC is van mening dat het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en proportioneel t.o.v. de gekozen strategie en looptijd.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is gekozen voor het gebruik van runderen omdat dit het doeldier is.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate worden ingezet.
19. De dieren worden niet gedood in het kader van het project.

20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren niet worden gedood in het kader van het experiment. Na afloop van het experiment zullen de dieren worden opgenomen in de onderwijspool.

NTS

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

D. Ethische afweging

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, waarin onderzocht wordt of het gebruik van een alternatieve vaccinatiecellijn het risico op het induceren van een allo-immuunrespons verminderd en of een dergelijk vaccin een zelfde immuunrespons induceert als conventionele vaccins, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren kan rechtvaardigen.
2. Er vindt een beperkte aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met licht ongerief. Daar staat tegenover dat uit dit onderzoek zal blijken of er een allo-immuunrespons optreedt bij toediening van een vaccin, welke is geproduceerd op een alternatieve cellijn, en wat de werkzaamheid van dit vaccin is voor de ziekte BNP bij kalveren (het doeldier). Infectieziekten kunnen voor een groot deel voorkomen worden door dieren te vaccineren met veilige en effectieve vaccins. Door sommige vaccins worden er echter antistoffen tegen diersoortigen eiwitten aangemaakt, wat in de nakomelingen vaak leidt tot ongerief of zelfs tot de dood van het dier. Het doeldier is er dus bij gebaat wanneer er een vaccin ontwikkeld wordt waarbij deze allo-immuunrespons niet optreedt. Op termijn kan dit onderzoek, voor de ziekte BNP maar ook voor overige vaccin-geïnduceerde allo-immuunrespons aandoeningen bij dier, een bijdrage leveren aan het verbeteren van de veiligheid van vaccins. De DEC kent daar veel gewicht aan toe.
Het is aannemelijk dat de translationele doelstellingen behaald zullen worden. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken en na afloop van de studie zullen de kalveren teruggeplaatst worden in de onderwijspool.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat onderzoek doen naar de het gebruik van een alternatieve vaccinatiecellijn, teneinde de allo-immuunrespons te verminderen, een substantieel belang vertegenwoordigt en dat dit substantiële belang opweegt tegen de beperkte aantasting van het welzijn en de integriteit van de proefdieren. Het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

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

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

[REDACTED]
t.a.v. Instantie voor Dierenwelzijn
Postbus 12007
3501AA Utrecht


**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD1080020171125

Datum 31 maart 2017
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen

Geachte [REDACTED]

Op 22 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line' met aanvraagnummer AVD1080020171125. 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 te kunnen beoordelen:

- 1) In uw aanvraag geeft u aan extra dieren nodig te hebben in het geval van uitval. Zou u willen uitleggen waarom uitval in dit project verwacht is?
- 2) U geeft aan NSAID's te willen toepassen als de dieren klinische ziekteverschijnselen vertonen. Zoude deze geneesmiddelen de uitkomst van uw onderzoek niet beïnvloeden?
- 3) In uw NTS staat de looptijd van het project op drie maanden. Dit komt niet overeen met de looptijd van het project in het aanvraagformulier. Zou u de NTS op dit punt willen aanpassen?
- 4) In uw NTS zijn er minder bekende woorden bij het brede publiek, zoals: recombinante genen, ad lib, cellijn, afweerrespons, exogeen enz. We verzoeken u de NTS op een meer voor het publiek toegankelijk manier te schrijven.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur 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 uw aanvraag compleet is. 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.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



Melding

Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

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

2 Bijlagen

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

3 Ondertekening

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

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 11 april 2017 15:36
Aan: 'info@zbo-ccd.nl'
CC: [REDACTED]
Onderwerp: aanvullende informatie aanvraag AVD1080020171125
Bijlagen: 20170302 nts_aanpassing final 20171104.pdf; 20170302 nts_aanpassing final 20171104.docx

L.S.,
Naar aanleiding van telefonisch overleg, enkele minuten geleden stuur ik u bij deze de aangepaste versie van de NTS van aanvraag AVD1080020171125.
Zoals overeengekomen heb ik onder 1.2 de looptijd van het project aangepast naar 1 jaar!
Neem aan dat de NTS hiermee aan uw wens voldoet, mocht dat niet zo zijn, dan hoor ik dat graag.
Vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Antwoord op de vragen gesteld door CCD brief 31-3-2017 van project Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line AVD1080020171125

1) In uw aanvraag geeft u aan extra dieren nodig te hebben in het geval van uitval. Zou u willen uitleggen waarom uitval in dit project verwacht is?

Jonge kalveren zijn vatbaar voor infecties en in de melkveehouderij wordt er in deze leeftijdscategorie vaak uitval waargenomen. Er wordt rekening gehouden met deze uitval niet gerelateerd aan de proef zelf.

2) U geeft aan NSAID's te willen toepassen als de dieren klinische ziekteverschijnselen vertonen. Zouden deze geneesmiddelen de uitkomst van uw onderzoek niet beïnvloeden?

Het verwachte effect van NSAID's op de inductie van een adaptieve immuunrespons is zeer klein en kortdurend.

3) In uw NTS staat de looptijd van het project op drie maanden. Dit komt niet overeen met de looptijd van het project in het aanvraagformulier. Zou u de NTS op dit punt willen aanpassen?

De NTS is aangepast in lijn met de rest van de aanvraag.

4) In uw NTS zijn er minder bekende woorden bij het brede publiek, zoals: recombinante genen, ad lib, cellijn, afweerrespons, exogeen enz. We verzoeken u de NTS op een meer voor het publiek toegankelijk manier te schrijven.

Zie nieuwe NTS

Vriendelijke groet

████████████████████, 2017-04-03



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD1080020171125

Bijlagen

1

Datum 11 april 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 22 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line" met aanvraagnummer AVD1080020171125. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 4 en 11 april 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. U heeft de vragen van de CCD met betrekking tot het extra aangevraagde dieren en het effect van NSAID's op de uitkomsten van uw onderzoek beantwoord. Daarnaast heeft u de Niet-technische samenvatting tekstueel aangepast.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project "Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 mei 2017 tot en met 1 mei 2018.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 20 maart 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij over,

inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.
Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Datum:
11 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD1080020171125

Bezwaar

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

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

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

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



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: Universiteit Utrecht
Adres: Postbus 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
Deelnemersnummer: 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 mei 2017 tot en met 1 mei 2018, voor het project "Immunization study to test the safety of a novel vaccine producer cell line" met aanvraagnummer AVD1080020171125, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED] Voor de uitvoering van het project is dierenarts/ onderzoeker (UD) verantwoordelijk.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 22 maart 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 maart 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 11 april 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 20 maart 2017, ontvangen op 22 maart 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 4 en 11 april 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Immunisatie van kalveren				
	Runderen (Bos taurus) / kalveren van 3-6 maanden oud	14	100% Licht	



Aanvraagnummer:
AVD1080020171125

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:
AVD1080020171125

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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