

Inventaris Wob-verzoek W17-12										
nr.	document NTS 20171630	wordt verstrekt				weigeringsgronden				11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g		
1	Origineel aanvraagformulier				x		x	x		
2	NTS	x								
3	Projectvoorstel				x		x	x		
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x		x	x		
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x		x	x		
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3				x		x	x		
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4				x		x	x		
8	DEC-advies				x		x	x		
9	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
10	Verzoek om aanvullende informatie 1				x		x	x		
11	Antwoord op verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
12	Verzoek en reactie aanvullende informatie 2				x		x	x		
13	Adviesnota CCD		x							x
14	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? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in [redacted] <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie [redacted] Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde [redacted] KvK-nummer [redacted] Straat en huisnummer [redacted] Postbus [redacted] Postcode en plaats [redacted]
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>	IBAN [redacted] Tenaamstelling van het rekeningnummer [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 [redacted] Afdeling [redacted] Telefoonnummer [redacted] E-mailadres [redacted]
1.5	<i>(Optioneel)</i> 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 [redacted] Afdeling [redacted] Telefoonnummer [redacted] E-mailadres [redacted]

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 9 - 2017
- Einddatum 1 - 9 - 2022
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Development of new ruminant vaccines
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ontwikkeling en registratie van nieuwe vaccins tegen ziekten bij herkauwers
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC
- Postadres
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1.684 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

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

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

2 - 5 - 2017

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'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

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.

Rationale

Ruminants represent around 32% of the global animal health market, with vaccines being a key segment in the ruminant health market. This market is extremely diverse: The most important species of farmed ruminants are cattle, sheep and goat, but in certain regions, also buffalo, deer, and camels are raised in

an agricultural setting. The husbandry and management systems vary between species to a large extent also on whether the animals are kept for meat, milk or wool production. By consequence, a broad portfolio of ruminant vaccines is required to fulfil the specific needs for the different markets.

One aspect is however constant across the whole ruminant health market: the trend for increasing animal productivity and growing farm/herd size, which is worsening the impact of infectious diseases. Vaccination is widely applied to control infectious diseases, leading to a reduction in the amount of antibiotics used and increased animal welfare.

The company is constantly striving to strengthen its portfolio of ruminant vaccines by improving existing vaccines or developing new ones. New fields of vaccine research may include infectious agents that are by themselves harmless for ruminants, but animals are vaccinated to reduce the risk of infection for humans for example in case of [REDACTED] diseases or other zoonoses. [REDACTED] or other targets that are not infectious agents are out of scope for this application.

Each pathogen has its own specific mechanism of pathogenesis and protection through vaccination requires specific immune responses, either humoral, cellular immunity, or a combination thereof. For this reason, new vaccines are to a large extent "tailor-made". Where possible, knowledge acquired with other pathogens / vaccines is used to design candidate vaccines in order to increase the likelihood of success and thereby minimize the numbers of animals needed during the whole development process of a new vaccine. Vaccines can be either (components of) inactivated pathogenic microorganisms or viruses, live attenuated microorganisms or viruses, or [REDACTED]

Most inactivated vaccines are formulated together with an adjuvant and primarily induce a humoral response, while live vaccines typically induce both a humoral and cellular response. The attenuation of live vaccines can be accomplished by classical means (e.g. in vitro passaging or chemical mutagenesis) or by recombinant methods (GMO vaccines).

In general, vaccines are given to animals that should themselves be protected against a certain agent, but in case of diseases that affect very young animals, the mother is vaccinated in order to protect its offspring by the transfer of specific antibodies via the colostrum and milk or specific antibody preparations are added to the milk.

The two key requirements for any vaccine are (i) safety and (ii) efficacy. As vaccination is a medical treatment administered to healthy individuals, it is important that the vaccine does not cause undesired (negative) effects other than some transient minor discomfort. With regard to efficacy, the benefit in providing protection from disease and/or infection has to be demonstrated to justify the use. According to the applicable regulations in Europe and the majority of other countries, the safety and efficacy of a vaccine candidate has to be demonstrated in animal experiments. In addition, some quality control tests also require animal testing.

Vaccine research and development

Within a vaccine project two phases can be distinguished: the research phase and the development phase.

The research phase comprises the search for new pathogens, new adjuvants, new vaccine formulations and new [REDACTED] methods as well as expansion of the knowledge on known pathogens and technologies. For example, protective antigens might be identified or methods of attenuation of strains to create live vaccines might be investigated. Candidate vaccines are then tested in pilot studies to determine their efficacy and safety. Based on the outcome of these studies, candidate vaccines with a fixed formulation are selected to enter the development phase.

The animal studies that are performed during the development phase are necessary to prepare the registration dossier that is submitted to the regulatory authorities. The requirements for these studies are laid down in EU directives, the Pharmacopoeia Europaea (Ph.Eur) and guidelines and regulations of the European Medicines Agency and other international regulatory bodies.

Several batches of the new vaccine are produced and full quality control testing is performed in order to meet the requirements of the regulatory authorities by providing safety and efficacy data of these batches.

Once the registration dossier has been submitted, additional studies may be requested by the regulatory authorities during the licensing procedure.

For some vaccines, registration and launch of the product is not necessarily the end of the R&D input.

The development may continue to improve the product characteristics. This can involve the addition of new label claims (e.g. for the compatibility with other products), improvements to production processes and/or associated quality control methodologies, inclusion of additional antigens or other changes in vaccine formulation or novel application routes. If the marketing authorisation for a vaccine should be expanded to other markets with different licensing regulations, additional testing of the product may be required to fulfil the applicable regulations of the concerned countries.

The current project proposal covers studies that have to be done with the final formulation of a vaccine during the development phase. The research phase is covered by a separate project. Alternatively the development studies are performed with a a final vaccine formulation that was obtained from a research organization or acquired from a different company. For the majority of development studies, the design as well as the procedures applied are determined by the type of study (safety, efficacy study). In some cases, the nature of the disease also determines how a study has to be performed. Below, some back-ground information is given about infectious diseases in ruminants that are in scope for this project.

Diseases within the ruminant vaccine development project

This vaccine development project targets diseases that have a major impact on the ruminant industry (animal welfare, production losses, treatment costs) and / or Human Health concerns (zoonotic disease and reduction in the amount of antibiotics used). Typically, only diseases with a high incidence in the (European) cattle population or exotic diseases for which the distribution within the cattle population should be prevented are in scope. Diseases with a lower incidence but causing severe disease in animals and / or humans may also be considered.

Currently, the main target species for ruminant vaccines are cattle, yet several cattle pathogens also affect sheep and goat. In these cases, testing in small ruminants might also be necessary, especially in case of zoonoses or animal pathogens that are subject of control programs. Moreover, small ruminants might serve as model for infection studies.

The following infectious diseases are targeted within the Ruminant vaccine development project at the company.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 goal of the project is to generate the data (efficacy, safety and potency) to be included in marketing authorization applications (registration dossiers) for new or updated vaccines for ruminants. The new vaccines will have already shown proof of concept (i.e. induction of protection combined with an acceptable safety profile) in the research phase of vaccine development, and the studies to be undertaken are needed to fulfil the regulatory requirement in and outside the EU. To be able to make changes to active ingredients and/or have additional efficacy claims, current registration dossiers may have to be updated by inclusion of new efficacy and/or safety studies. The outcome of the project is the licensing of new vaccines that fulfil unmet needs in the field of ruminant industry or updated licenses for existing vaccines.

3.3 Relevance

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

Vaccines are the most effective method for prevention or eradication of diseases. Further improvement and extension of the available vaccine range will bring safer, more efficacious vaccines, including vaccines against emerging diseases. Also, combinations of diseases can be encountered more effectively, with fewer vaccination moments (injections), when vaccines are developed that can be used at the same time or mixed with other vaccines, or even in ready to use combination products.

The prospects are that the new vaccines will further reduce animal suffering and the use of antibiotics, and will lead to reduced losses in meat and milk production and thereby to a more sustainable use of natural resources.

3.4 Research strategy

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

Due to the complexity of vaccination-challenge studies in ruminants, only the most promising vaccine candidates for which the safety and efficacy data obtained during the research phase indicate a high probability of success are approved for further development. [REDACTED]

At the start of the development phase of a new vaccine, it is decided in which area(s) of the world the product is intended to be licensed as that determines in detail which types of studies have to be performed to satisfy local regulatory requirements. In general, the types of studies are similar in all countries, but specific requirement may exist with regard to the numbers of animals to be used, efficacy criteria to be evaluated or the set-up of studies (e.g. inclusion of a double-dose group in safety studies with inactivated vaccines for a number of countries outside the EU). At that time, also the minimum vaccination age, the vaccination schedule and the intended label claims are set. Registration dossiers need to contain a comprehensive set of efficacy and safety studies in the target animal to allow regulatory bodies to make a sound risk-benefit analysis that is the basis for their decision on the marketing approval of a new product. Therefore, all studies have to be performed with the formulation to be marketed and all production and quality controls methods should be finalized before start of the studies. In addition, results of laboratory safety and efficacy studies will have to be provided to authorities in order to be able to obtain a permit for the field studies (which are outside the scope of this project) that are to be included in the dossier. During the evaluation of the registration dossier, additional animal studies may be requested by the regulatory authorities.

Similarly, when updating the characteristics of a licensed vaccine, e.g. for showing compatibility with another product or protection against a new serotype of the pathogen, the number of studies required depends on the regulations and guidelines for registration variation procedures.

It is expected that [REDACTED] will be investigated within this project.

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.

During the development phase, the following types of animal experiments will be undertaken (described in detail in appendices 1 through 4).

Ad 1) Safety studies in ruminants

The safety of a new vaccine will be evaluated in the target species according to Ph.Eur 5.2.6 (Evaluation of safety of veterinary vaccines and immunosera) or vaccine-specific monographs, EU Directive

2009/9/EC amending Directive 2001/82/EC (Community code relating to veterinary medicinal products) and national guidelines and regulations outside the EU. This generally means observation for abnormal systemic (clinical signs, body temperature etc.) and local (injection site) reactions after administration. For vaccines that are intended to be given to pregnant and or lactating animals, also the effect on reproductive performance and milk yield, respectively will be investigated. In addition to these parameters, live vaccines will have to be evaluated for persistence and dissemination in vaccinated animals and their ability to spread to unvaccinated sentinel animals. Live vaccines will also be tested for reversion to virulence, i.e. re-isolation of the vaccine from vaccinated animals followed by administration back into other animals up to five times in total.

These safety studies will all be performed according to the following basic set-up:

- Administration of the vaccine
- Observation of systemic and local reactions post vaccination
- Monitoring of persistence and excretion of the vaccine by sampling of blood, excretions and mucosal swabs (live vaccine only)
- Necropsy to investigate (histo)pathological changes at the injection site and re-isolation of the vaccine (live vaccine only)

The degree of discomfort encountered directly as a result of vaccination and sampling is small and such procedures are routinely used in normal veterinary care. A moderate degree of discomfort may occur in case of repeated sampling.

Ad 2) Safety studies in non-target animals

For live vaccines that are derived from a pathogen with a broad host range and/or zoonotic potential, and for live vaccines that are obtained by genetic modification it is necessary to investigate the safety for non-target species that may come into contact with the vaccine according to Ph.Eur 5.2.6 (Evaluation of safety of veterinary vaccines and immunosera), EU Directive 2009/9/EC amending Directive 2001/82/EC (Community code relating to veterinary medicinal products) and national guidelines and regulations outside the EU. This means observation for clinical signs after administration, persistence and shedding.

Studies will be performed according to the following basic set-up:

- Administration of the vaccine
- Observation of systemic and local reactions post vaccination
- Monitoring of persistence and excretion of the vaccine by sampling of blood, excretions and mucosal swabs
- Necropsy to investigate (histo)pathological changes and re-isolation of the vaccine

The degree of discomfort encountered directly as a result of vaccination and sampling is small and such procedures are routinely used in normal veterinary care. A moderate degree of suffering may occur in case of repeated sampling.

Ad 3) Efficacy studies in ruminants

The efficacy of vaccines (of the final product/formulation) has to be shown under controlled laboratory conditions as described in Ph.Eur 5.2.7 (Evaluation of efficacy of veterinary vaccines and immunosera) or vaccine specific monographs, EU Directive 2009/9/EC amending Directive 2001/82/EC (Community code relating to veterinary medicinal products) and national guidelines and regulations outside the EU. For all efficacy claims (e.g. protection against infection, reduction of clinical signs, reduction of shedding) to be made for a new or updated product, proof should be provided by showing a meaningful and statistical significant difference between vaccinated animals and unvaccinated controls in an infection model (vaccination-challenge studies). Also, claims regarding onset and duration of immunity have to be substantiated by vaccination-challenge studies. Infection models may be described in vaccine-specific Ph.Eur monographs or may have been developed during the research phase of vaccine development. In those instances where a surrogate (e.g. serological) marker for protection has been established, (part of) the vaccination-challenge studies may be replaced by studies that only measure the immunological response after vaccination.

Studies will be performed according to the following basic set-up (infection will not be performed if an immunological marker for protection is available):

- Administration of the vaccine
- Monitoring responses (e.g. blood sampling and sampling to measure shedding of the vaccine strain)
- Infection with a pathogen [REDACTED]

[REDACTED]

- Observation of clinical signs post infection/sampling (e.g. for shedding of the pathogen)
- Necropsy to investigate (histo)pathological changes

The degree of discomfort encountered directly as a result of vaccination and sampling is small and such procedures are routinely used in normal veterinary care. A moderate degree of suffering may occur in case of repeated sampling. A moderate or in a very low number of studies a severe degree of suffering may occur after the onset of clinical disease following infection, but at a lower level in the vaccinated animals than in the unvaccinated controls.

Ad 4) Potency testing of vaccine batches

In vivo potency tests have to be performed on certain inactivated vaccines to determine the efficacy (potency) immediately after production and to monitor the stability after storage. In such a batch potency test, model animals [REDACTED] are vaccinated and the potency is determined either by measuring the immune response (e.g. antibody titers) or as protection against challenge infection. The latter is only done if no immunological marker for protection is available or if required by the applicable legislation (Ph. Eur monograph).

The *in vivo* potency tests will be performed according to the following basic set-up:

- Administration of the vaccine
- Monitoring responses (e.g. blood sampling)

(If an immunological marker for protection is not available):

- Infection with a pathogen
- Observation of clinical signs post infection/sampling (e.g. for shedding of the pathogen)
- Necropsy to investigate (histo)pathological changes

The degree of discomfort encountered directly as a result of vaccination and sampling is small and such procedures are routinely used in normal veterinary care. A moderate degree of suffering may occur in case of repeated sampling. A moderate to severe degree of suffering may occur after the onset of clinical disease following infection, but at a lower level in the vaccinated animals than in the unvaccinated controls.

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.

At the company, all R&D projects are subject to regular review by the R&D Governance Body. **If the company markets already a vaccine against the specific disease, an evaluation will be made, whether that vaccine can be updated, which in most cases is the preferred situation because less (animal) studies are required, or a new vaccine candidate needs to be further developed. Only vaccine candidates for which the safety and efficacy data obtained during the research phase indicate a high probability of success are approved for further development.**

At the start of a development project, the project team agrees on the types of studies required and the sequence of these studies.

Typically, the vaccine dose, route and schedule is first determined in an efficacy study in naïve animals, free of antibodies against the respective antigen. In this basic efficacy studies, the challenge infection is mostly done 3-4 weeks after the vaccination. If a vaccine is intended for use in young animals, the dose is then confirmed in animals with maternal antibodies. In a later stage of the project, the efficacy is tested for a longer interval between vaccination and challenge to demonstrate the duration of immunity. In case of live vaccines, it may also be required to perform studies with a shorter interval between vaccination and challenge to determine the onset of immunity.

The safety of the vaccine is investigated in parallel, but in separate studies, as the dose levels to be tested are different from the levels in the efficacy studies. In case of a live vaccine, the following safety characteristics have to be investigated: i) dissemination of the strain in the vaccinated animal, ii) shedding of the strain, iii) the potential to spread to in-contact animals and iv) the potential to revert to virulence by animal-to-animal passage.

Once these criteria are met, the safety of the final product composition (including any excipients such as freeze-dry stabilizers and adjuvant) has to be demonstrated in animals of the most susceptible categories: animals of the youngest age group intended for vaccination. If a vaccine should be used during pregnancy and / or lactation, the safety has also to be demonstrated in these categories.

All above mentioned studies done to obtain regulatory approval for ruminant vaccines are mandatory.

During the regular (1-2 times per year) project reviews by the R&D Governance Body the outcome of the studies is assessed against the requirements and pre-set milestones as well as go/no-go decision points are evaluated.

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	Safety studies in ruminants
2	Safety studies in non-target animals
3	Efficacy studies in ruminants
4	Potency testing of vaccine batches
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'.

██████████

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

██

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Development: Safety studies in ruminants

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

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.

In assessing the safety of live and inactivated vaccines the following aspects must be studied:

1. The effect on general health; with live vaccines particular attention has to be paid on signs typical of infection with the respective virulent organism. After vaccination with a single dose, an overdose and a repeated dose, one or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
- Body temperature (rectal temperature)
- Body weight
- Assessment of injection site reactions
- Post mortem examination (macroscopical and microscopical)

For live vaccines, a number of additional studies is required:

2. Spreading and dissemination of the vaccine strain. Spread from the vaccinated animal is determined by looking for the vaccine organism in secretions and excretions. Consequently, swabs from ██████████ mucosae are taken. Unvaccinated sentinel animals that are also being sampled are placed in contact with vaccinated animals to evaluate animal-to-animal transmission. Also, the dissemination of the vaccine strain in the vaccinated animal, with particular attention being made to the predilection sites for replication and the injection site should be investigated. At different time points after inoculation, animals are sacrificed and tissue- and organ samples are taken and tested for vaccine strain content.

3. Reversion to virulence. To test for reversion to virulence the vaccine should be given by the route most likely to make the vaccine strain revert. It should then be re-isolated from the animal and passaged by administration back into other animals up to five times in total. The safety profile of the passaged material will then be compared with the starting material.

In case a vaccine is intended for use in pregnant animals, additional safety studies are required in this category of animals. Pregnant animals have to be inoculated at different stages of pregnancy. The animals are then observed until the end of pregnancy to determine the outcome of the pregnancy and the health status of the offspring. Samples have to be taken from the offspring to determine the presence of the vaccine strain or specific pre-colostral antibodies. [REDACTED]

Additional safety studies are required for vaccines that are to be used in lactating animals. The dams have to be vaccinated and the milk yield is determined and compared to historical or reference values or to a direct control group.

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

Two or more of the following treatments will be employed in order to fulfil the requirements for the specific studies as laid down in the Ph Eur (*in italics the frequency of the treatments*):

1. Vaccine administration [REDACTED]
2. Blood sampling [REDACTED] to determine [REDACTED] and / or to determine the presence of the vaccine strain in the blood
3. Clinical examination including measurement of rectal temperature [REDACTED]
4. Palpation of the injection site [REDACTED] *to determine the examine local reactions*
5. Weighing [REDACTED]
6. Swabbing of (mucosal) surfaces [REDACTED] to determine the excretion of the vaccine strain
7. Urine, fecal, colostrum / milk samples [REDACTED] to determine the presence of the vaccine strain
8. [REDACTED] to determine the presence of the vaccine strain in the [REDACTED]
9. [REDACTED] to determine the presence of the vaccine strain in the [REDACTED]
10. Pregnancy check [REDACTED]
11. Euthanasia

The duration of all procedures listed above will only be minutes at most. In general, the length of the observation period after vaccination is 14 days after each vaccination, unless specified otherwise in a vaccine-specific Ph.Eur monograph. If pregnant animals have to be followed until birth, the observation period will be longer, but in general, the total number of treatments does not increase. Also, a longer observation period will be needed in case injection site reactions do not resolve within 14 days. A third exception might be studies to follow the potential persistence of a live vaccine strain.

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

In general, the minimal numbers of animals to be used in safety studies with final product are specified in Ph.Eur monographs and in EU and national regulations. However in order to warrant that the required minimal number of animals are available for the evaluation of results at the end of the study, it is often necessary to include a number of additional animals at the start of the study. The number of these "additional" animals depends on the specific requirements for the animals (age, antibody status, pregnancy status) and the likely hood of intercurrent death or intercurrent disease that might lead to exclusion from the study. For each study, a thorough evaluation is made to meet the mandatory requirements on animal number for regulatory studies while using the minimum possible number of animals. Likewise, for each study, an evaluation will be made, whether inclusion of (a) control group(s) is mandatory or necessary for a valid test.

B. The animals

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

Studies will be performed in cattle, sheep and / or goats as appropriate. Animals of both sexes can be

used for this type of animal experiment unless the study has to be performed in pregnant and / or lactating animals.

Purchase of animals: The animals will be purchased from commercial suppliers, obtained from affiliated farms or bred at [REDACTED] facilities.

If a certain microbial status is required, animals will be purchased from farms with the respective (certified) microbiological status and / or screened prior to inclusion in the study.

Special requirements

If young animals with a specific [REDACTED] status are required, it is often necessary to warrant that [REDACTED] [REDACTED]. As these [REDACTED] animals are more susceptible for intercurrent infections, they receive [REDACTED] treatment. With the exception of studies against [REDACTED] pathogens, [REDACTED] can be given to the animals from [REDACTED] onwards as an aid in the prevention of [REDACTED].

Age of animals:

Age of the animals for vaccine development varies from a few hours old to adult. The age of the animals to be used should be the minimal age recommended for use of the vaccine.

If very young lambs or kids have to be vaccinated, it might be necessary to include the ewes / goats to foster the lambs / kids. For vaccines intended to be used for pregnant / lactating animals, it may be necessary to include dams in one or more specific trimester of pregnancy, depending on the vaccination schedule to be recommended. Samples might have to be taken from the offspring, for certain studies, euthanasia of the offspring might be required.

Based on the experience over the past 5 years and the current R&D program and priorities, the total expected number of cattle, sheep and goat, respectively per discomfort category is the following.

Species	Discomfort score*	Animals < 6 months	Adult**
Cattle	Mild	[REDACTED]	[REDACTED]
	Moderate	[REDACTED]	[REDACTED]
	Severe	[REDACTED]	[REDACTED]
Sheep	Mild	[REDACTED]	[REDACTED]
	Moderate	[REDACTED]	[REDACTED]
	Severe	[REDACTED]	[REDACTED]
Goat	Mild	[REDACTED]	[REDACTED]
	Moderate	[REDACTED]	[REDACTED]
	Severe	[REDACTED]	[REDACTED]

*: Discomfort due to disease

** : [REDACTED]

***: Due to repeated procedures the overall discomfort will be moderate for at most 30% of the animals

In safety studies, a vaccinated group is compared to an unvaccinated control group and generally [REDACTED] animals are used per group, but the total number of safety studies that needs to be done for a vaccine is strongly dependent on the target animal category (young animal/adult (breeding) animal), the type of vaccine (inactivated/live) and the country/region that the vaccine is intended for. All vaccines have to be tested in animals of the youngest vaccination age to assess the effect of vaccination on general health. In addition, studies in every trimester of pregnancy and during lactation may be needed if vaccines are intended for adult cows, ewes and goats, depending on the recommended vaccination schedule. In

addition to the standard evaluation of general health, which has to be performed for both live and inactivated vaccines, separate studies are required for live vaccines to determine the spreading and dissemination of the vaccine strain and the potential to revert to virulence. Furthermore, for some countries (e.g. China) special requirements exist with regard to the experimental design of safety studies and additional studies (e.g. overdose safety for inactivated vaccines) have to be undertaken. Taken together, the anticipated number of animals per category of vaccine is the following:

Per Model	Cattle <6Months	Adult catle	Sheep <6Months	Adult sheep	Goat <6Months	Adult goat
██████████	████	█	█	█	█	█
██████████	█	████	█	█	█	█
██████████	████	████	████	████	█	█
██████████	██████	█	██████	█	████	████
██████████	█	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█	█
██████████	█	████	█	█	█	█

*: combination vaccines against more than one type of infection are arbitrarily put into one of the categories

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

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

Re-use might be considered for animals that experience only minor discomfort during the first study, for example uninfected control animals. This approach is considered acceptable especially in case of animals that were raised under special conditions (e.g. ██████████ to achieve a certain ██████████ status).

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

xNo

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.

Replacement:

In accordance with international regulations, the safety of a vaccine has to be demonstrated in animals of all or the most sensitive target species and the most sensitive category (e.g. youngest age group or during pregnancy).

Reduction: For most of the safety investigations, the minimal number of animals to be used is specified in general or specific guidelines and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities.

However in order to warrant that the required minimal number of animals are available for the evaluation of results at the end of the study, it is often necessary to include a number of additional animals at the start of the study. The number of these "additional" animals depends on the specific requirements for the animals (age, antibody status, pregnancy status) and the likely hood of intercurrent death or intercurrent disease that might lead to exclusion from the study. For each study, a thorough evaluation is made to meet the mandatory requirements on animal number for regulatory studies while using the minimum possible number of animals.

In case the numbers of animals to be used are not fixed in regulations, they will be reduced wherever

possible without endangering the scientific integrity of the work. This will be achieved through an ongoing evaluation of the observations in each study. The number of animals per study will be substantiated in each study protocol. According to internal procedures, the study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician.

Refinement: International regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed. Where possible it is pursued to refine the routes of administration of substances and sampling techniques to improve, but without endangering the scientific outcome.

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

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed. Furthermore efforts are made to optimally enrich the environment during containment.

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 vaccines in development are unique and proprietary to [REDACTED]. The safety has to be demonstrated for each vaccine composition.

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.

The animals are housed socially, but animals might have to be housed (temporarily) individually without physical contact (but in the same holding room) in order to [REDACTED]. Some studies may require limited bedding during containment.

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.

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

Vaccination, and sampling of blood-are part of normal farm practice/veterinary care and will induce only mild discomfort. If the sampling is repeated (>5), the discomfort is considered to be moderate as a result of the stress during restraining and handling of the animal. All biotechnical procedures such as vaccination and blood sampling procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) (GLP accredited procedures).

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Measurement of body temperatures and body weight, sampling urine, faeces, colostrum/milk, sampling on different mucosae [REDACTED] as well as [REDACTED] and pregnancy check are part of normal farm practice/veterinary care and will induce only mild discomfort. [REDACTED] sampling or [REDACTED] are repeated the discomfort is considered to be moderate. All biotechnical procedures such as vaccination and sampling procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) (GLP accredited procedures).

[REDACTED] animals are more susceptible to disease and might therefore encounter discomfort related to intercurrent diseases. Transport of the animals to the testing facility might cause transient discomfort for the duration of the transport, especially for animals that are transported [REDACTED]

Vaccination can cause a transient increase in rectal temperature, sometimes accompanied with a reduced level of activity, and a transient vaccination site reaction. Systemic reactions generally disappear within 24 hours, but local reactions (that are generally painless) can persist for several days and even weeks. The safety profile of the vaccine compositions used in a development study has typically been determined and found acceptable in the feasibility phase of the project. Therefore, adverse events observed in development studies are in general comparable to those observed after application of commercial vaccines.

The clinical health status of all animals is checked at least once a day by qualified personnel. Special attention is paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.

In consultation with the veterinarian and Study Director it will be decided whether to apply adequate veterinary care to alleviate unexpected pain and/or distress (If treatment does not interfere with the test results). In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. General humane endpoints are described in an SOP (e.g. the condition of the animal prevents it from eating and drinking regularly, severe loss of body weight) and test specific humane endpoints are given in each study protocol if applicable.

Explain why these effects may emerge.

These procedures may be part of the experimental design. For vaccines intended for use in young animals, the study design may require that animals are vaccinated at the [REDACTED] or when only [REDACTED] [REDACTED] In these cases, the young animals have to be [REDACTED] accordingly from the farm of birth to the testing facility.

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

All biotechnical procedures will only be performed according to standard procedures described in SOPs (GLP accredited procedures).

The number of samplings will be done in accordance with the respective guidelines or if no requirements are given, the number of samplings is reduced to a minimum number required for a valid evaluation of results.

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.

Safety studies will only induce mild discomfort, it is not expected that humane endpoints need to be applied.

General humane endpoints are applicable to all animals, irrespectively of the type of experiment.

General Humane Endpoints:

- The animal experiences more than minor additional discomfort as a consequence of conditions resulting in long term or non-reversible inability to eat and or drink autonomously, fast or long lasting loss of weight, diseases or conditions that cause severe pain, suffering or discomfort such as bone fractions, force unnatural positioning and / or movements, open wounds or abscesses.
- Scientific endpoints: The target of the study reached / all planned samplings have been performed
- (Reliable and useful) results cannot be reached for reasons unrelated to the study

Indicate the likely incidence.

it is not expected that the treatment causes severe discomfort that requires euthanasia, yet discomfort could be caused by intercurrent disease at a maximum of 2%.

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').

Discomfort will be mild to moderate depending on the number of sampling points. See B for an overview of the number of animals that is expected in each discomfort category.

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.

Postmortem investigation can be part of the experimental design to evaluate (histo)pathological lesions, at the injection sites and or to evaluate the effect of the vaccine candidate on different organ systems and or to attempt re-isolation of the inoculum from tissues and organs.

In addition, animals vaccinated with a non-licensed vaccine or infected with a pathogen cannot be returned to the farm of origin or transported to another farm to prevent the spread of disease.

Therefore, all animals might have to be euthanized at the end of the study or when a humane endpoint is reached. Control animals that have not been vaccinated and infected may be reused or returned to the farm of origin or transported to another farm. In case of a surrogate immunological marker (no challenge), animals housed on contract farms can remain on the farm or transported to other farms until the end of their natural/economic life.

Moreover, return of the animals to commercial farms or slaughter for human consumption is often prohibited by the current legislation on use of antibiotics.

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'. [REDACTED]
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. [REDACTED]
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|---|
| 2 | Development: Safety studies in non-target animals |

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

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.

For live vaccines that are derived from a pathogen with a broad host range and/or zoonotic potential, and for live vaccines that are obtained by genetic modification (GMO) it is necessary to investigate the safety for non-target species that may come into contact with the vaccine according to Ph.Eur 5.2.6 (Evaluation of safety of veterinary vaccines and immunosera), EU Directive 2009/9/EC amending Directive 2001/82/EC (Community code relating to veterinary medicinal products) and national guidelines and regulations outside the EU. For live GMO vaccines testing of persistence in non-farm animals such as rodents or birds may also be required to evaluate environmental risks.

Such studies will be limited to application of the vaccine via the oral or respiratory route, followed by observation for clinical abnormalities and investigation of spread and dissemination. Two or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
- Body temperature (rectal temperature)
- Virus or bacterial shedding (swabbing of mucosal surfaces, testing of faecal samples or urine)
- Viraemia or bacteraemia, or haematological changes (blood sampling)
- Post-mortem examination

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

Two or more of the following treatments will be employed (in italics the frequency of the treatments):

1. Blood sampling [REDACTED] to determine [REDACTED]
2. Vaccine administration [REDACTED]
3. Measurement of rectal temperature [REDACTED]
4. Weighing [REDACTED]

5. Swabbing of mucosal surfaces [REDACTED] to determine the presence of the vaccine strain
6. Collection of faeces and urine samples [REDACTED] to determine the presence of the vaccine strain
7. Euthanasia

The duration of all procedures described above will only be minutes. The length of the observation period after vaccine administration is in principle [REDACTED] days, unless specified otherwise in a vaccine-specific Ph.Eur monograph, but will be longer in case of a persistent live vaccine strain.

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

The numbers of animals to be used in safety studies are mostly specified in Ph.Eur monographs and specific national regulations, and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities while using the minimum possible number of animals.

B. The animals

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

Based on the experience over the last 5 years and the current R&D program and priorities, the total expected number of animals required is:

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

* Required for exceptional ruminant pathogens for which dogs are an alternative host, such as [REDACTED]

Rats, chicken, pigs and dogs of both sexes will be used, but for [REDACTED] only females will be included in studies because of a higher risk of fighting in male animals and the relatively long time that the animals are in experiment. With regard to the length of these experiments (1-2 months) it is not acceptable to use males, because they would need to be single housed.

Welfare concerns are the basis for the preferred use of female [REDACTED] because they hardly fight. Data from recently executed experiments with male animals have shown that in half of the experiments there was a loss of animals because of severe fighting. This has resulted in the repetition of these experiments and therefore in the use of more animals. A loss of animals due to fighting has never occurred when female mice were used. We consider the aggression and fighting a worrying impairment of welfare. Moreover, the aggression will cause stress, which is known to have effects on the immune system.

In these studies the functioning of the immune system is crucial and variation in the immune response caused by external factors should be avoided as much as possible.

In addition, using animals of both sexes will increase the variability and thereby increase the number of animals needed.

Origin mouse/rabbit/rat:

All animals are supplied by certified vendors for experimental animals accompanied by a health certificate according to FELASA recommendations. All purchased animals have a SPF status.

Origin chicken:

Own SPF poultry breeding unit or commercial vendor.

Origin dog:

Own SPF breeding unit or commercial vendor.

Origin pigs:

Commercial vendor or affiliated farm.

Age of animals:

The required species and age is usually designated as the most sensitive species or age for the test component in question. If such specific knowledge is not available the most practical choices are made, based on possibilities for purchase and housing conditions. Moreover, animals must be immunologically fit to be subjected to immunizations and blood samplings.

The group sizes for safety studies in non-target animals are not specified in guidelines/regulations, but in general [REDACTED] animals per group are accepted by regulatory authorities.

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.

Replacement:

Not possible because in accordance with international regulations animals that can come into contact with the vaccine have to be used for these studies.

Reduction: In case the numbers of animals to be used are not fixed in regulations, they will be reduced wherever possible without endangering the scientific integrity of the work. This will be achieved through an ongoing evaluation of the observations in each study. The number of animals per study will be substantiated in each study protocol. According to internal procedures, the study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician.

Refinement:

International regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed. Where possible it is pursued to refine the routes of administration of substances and sampling techniques to improve, but without endangering the scientific outcome. For example; blood sampling in rodents is done under anesthesia. See next paragraph for other refinement methods that are applied.

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

In general animals are always housed socially, but animals might have to be [REDACTED] or because of veterinary concerns. Furthermore, to enhance animal welfare, species specific environmental enrichment is provided to all animals.

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed by an experienced veterinarian.

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 vaccines in development are unique and proprietary to the company.

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

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

Some studies may require limited bedding during containment.

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?

X 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.

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

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

Blood sampling is part of normal farm practice/commonly used biotechnical procedures and will induce only mild discomfort or moderate discomfort of very short duration.

Aesthesia will be applied during blood sampling of [REDACTED]. Anesthesia will not be applied during sampling blood from [REDACTED]. In these species blood sampling causes only mild discomfort or moderate discomfort of very short duration. Applying anesthesia would only increase discomfort as the animal needs to be restrained during administration.

Anaesthesia will not be applied during collection of faeces and urine after spontaneous defecation / urination.

For each species blood sampling and other biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures).

As the vaccines to be tested have already been found to be safe in the target species (ruminants) it is very unlikely that they will cause disease in non-target animals.

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

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical

examination of the respective animal will be performed.

In case animals experience discomfort (not related to the treatment), it will be decided in consultation with the veterinarian and Study Director whether to apply adequate veterinary care to alleviate unexpected pain and/or distress (if treatment does not interfere with the test results). In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. General humane endpoints are described in an SOP (e.g. the condition of the animal prevents it from eating and drinking regularly, severe loss of body weight) and test specific humane endpoints are given in each study protocol if applicable.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

In general, biotechnological procedures such as weighing, taking of rectal temperatures and sampling (swabbing) may result in mild discomfort or moderate discomfort of very short duration, because animals need to be fixated.

Moreover, application of the test article can result in a transient increase in rectal temperature, sometimes accompanied with a reduced level of activity, and a transient vaccination site reaction. Systemic reactions will generally disappear within 24 hours, but local reactions (swelling redness), that are generally painless, can persist for several days and even weeks, but these local reactions do not affect normal behaviour (activity, feeding and drinking).

Explain why these effects may emerge.

These procedures may be part of the experimental design.

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

Rectal temperature measurement and weighing are part of normal veterinary care and will induce only mild discomfort. Taking samples of mucosal surfaces or urine will result in mild discomfort, with the exception of repeated mucosal swabbing, which is considered to be moderate discomfort. Biotechnical procedures have been described in SOPs (GLP accredited procedures).

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.

Safety studies will only induce mild discomfort, it is not expected that humane endpoints need to be applied. *In this case general humane endpoints apply.*

General Humane Endpoints:

- The animal experiences more than minor additional discomfort as a consequence of conditions resulting in long term or non-reversible inability to eat and or drink autonomously, fast or long lasting loss of weight, diseases or conditions that cause severe pain, suffering or discomfort such as bone fractions, force unnatural positioning and / or movements, open wounds or abscesses.
- Scientific endpoints: The target of the study reached / all planned samplings have been performed
- (Reliable and useful) results cannot be reached for reasons unrelated to the study

Indicate the likely incidence.

It is not expected that because of severe discomfort euthanasia needs to be applied.

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').

As the vaccines to be tested have already been found to be safe in the target species (ruminants) it is very unlikely that they will cause disease in non-target animals. However, due to the repeated sampling, the overall discomfort score for the majority of these studies will be moderate.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

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

Postmortem investigation can be part of the experimental design to evaluate (histo)pathological lesions at different organ systems and or to attempt re-isolation of the inoculum from tissues and organs.

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.

X 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'.

██████████

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

██

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
3	Development: Efficacy studies in ruminants

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

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.

During development of a vaccine, studies must be carried out to demonstrate that the vaccine is efficacious. In the absence of an immunological correlate for protection, efficacy of a vaccine is demonstrated in vaccination-challenge studies. The design of the studies and parameters tested depend on the disease and/or requirements stated in specific guidelines such, as but not limited, to Ph.Eur general texts and monographs. Animals that have received the recommended vaccination schedule or offspring fed colostrum from vaccinated cows / ewes / goats in case of induction of passive protection and unvaccinated control animals are challenged after a specific interval. Animals vaccinated with a licensed product (██████████ or competitor) might be included as a positive control. Typically, protection is first determined at the time, when the protection is at its optimal level (3-4 weeks post vaccination). Subsequently additional studies might be necessary to demonstrate a shorter onset of immunity and or a longer duration of immunity. The efficacy has to be demonstrated for each of the recommended routes and methods of administration, each species and category (age / gender / pregnant / lactating) of animals for which use of the product is to be recommended and each efficacy claim must be supported by experimental data. For example, claims for protection against ██████████ disease must be supported by evidence of protection from clinical signs of ██████████. Where protection from infection is claimed this must be demonstrated using re-isolation techniques. If more than one claim is made, supporting evidence for each claim is required. A label claim can only be obtained for those parameters for which a statistically significant difference between vaccinates and controls was demonstrated.

In case of ██████████ diseases, it might be necessary to mimic the ██████████ effect of ██████████-factors in order to reach the required sensitivity of the animals to the challenge infection with a single pathogen.

In order to demonstrate compatibility of vaccines (by either mixing or concurrent separate administration), EU guidelines prescribe that in principle for all efficacy claims made for the products protection should be proven by challenge for all components, unless an immunological correlate for protection has been

established.

The following types of efficacy studies are typically needed to be performed:

1. Confirmation of the vaccination schedule / dose level determined during the research phase. If applicable together with the validation of the potency test.
2. Determination of the minimum interval after which protection can be observed (onset of immunity study)
3. Determination of the maximum interval after which protection can be observed (duration of immunity study)
4. Determination of the effect of maternally-derived antibody status on the level of protection (MDA study)

For the majority of vaccines included in the development program of the coming 5 years, there are no immunological correlates of protection (such as protective antibody levels), therefore, ~~In case~~ challenge infection has to take place has to be performed in most of the efficacy studies. One or more of the following parameters are evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health and or disease specific symptoms)
- Body temperature (rectal temperature)
- Virus, bacterial or parasites shedding (swabbing of mucosal surfaces, sampling of faeces, urine, milk), viral/bacterial/parasitic load [REDACTED]
- Viraemia, bacteraemia or parasitemia or haematological parameters (blood sampling)
- Post mortem examination (macroscopical and microscopical)

The period during which the animals must be monitored depends on the challenge organism and is often regulated by the applicable guidelines. Typically the observation period covers the period during which the most pronounced disease is expected.

In case a vaccine is intended for protection against transplacental infection, pregnant animals are challenged at one or more specified stage of pregnancy. The animals are then observed until the end of pregnancy to determine the outcome of the pregnancy and the health status of the offspring. Samples might have to be taken from the offspring to determine the presence of the challenge strain or specific pre-colostral antibodies. [REDACTED]

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

Two or more of the following treatments will be employed in order to fulfil the requirements for the specific studies as laid down in the Ph Eur (*in italics the frequency of the treatments*):

1. Vaccine administration [REDACTED]
2. Challenge administration [REDACTED]
3. [REDACTED] treatment by application of [REDACTED] and / or inoculation [REDACTED]
4. Blood sampling [REDACTED] to determine [REDACTED] and / or to determine the presence of the vaccine strain in the blood and / or to determine the presence of the challenge strain in the blood
5. Clinical examination including measurement of rectal temperature [REDACTED]
6. Palpation of the injection site [REDACTED]
7. Weighing [REDACTED]
8. Swabbing of (mucosal) surfaces [REDACTED] to determine the excretion of the vaccine and / or [REDACTED] to determine the excretion of the challenge strain
9. Urine, fecal, colostrum / milk samples [REDACTED] to determine the presence of the challenge strain
10. [REDACTED] to determine the presence of the challenge strain in the [REDACTED]
11. [REDACTED] to determine the presence of the challenge strain in the [REDACTED]

12. Pregnancy check [REDACTED]
13. Euthanasia

The duration of all procedures listed above will only be minutes at most. Typically, the length of the observation period after vaccination is 14 days after each vaccination, unless specified otherwise in a vaccine-specific Ph.Eur monograph. If pregnant animals have to be followed until birth, the observation period will be longer, but in general, the total number of treatments does not increase.

The interval between vaccination and challenge infection or end of the study (in case of surrogate marker for protection) will be chosen in such a way that protection is to be expected. The length of the observation period after challenge infection depends on the incubation period of the pathogen, but is generally 1 to 4 weeks (with maximally 2 weeks of pathogen-induced disease, see under B). To rule out that clinical signs are caused by an unintended co-infection, non-infected control animals may be included in a study. In addition, in models for neonatal disease in sheep and goats, ewes/goats may be required to give birth to and foster the lambs / kids but these will not be infected.

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

For some vaccines, the minimal numbers of animals to be used in efficacy studies with final product are specified in Ph.Eur monographs and (inter)national regulations. If animal numbers are not specified, the minimum numbers of animals needed in the groups to give sufficient likelihood of obtaining a statistically significant result to demonstrate efficacy for the different parameters that should be claimed, will be calculated/estimated by the statistician based on available data and experience. In particular, the variance in the groups together with the magnitude of effect will be used in power calculations to achieve 80% power at the 95% confidence level (regarded by regulatory authorities as the standard by which such experiments should be designed).

In order to warrant that the required minimal number of animals are available for the evaluation of results at the end of the study, it is often necessary to include a number of additional animals at the start of the study. The number of these "additional" animals depends on the specific requirements for the animals (age, antibody status, pregnancy status) and the likelihood of intercurrent death or intercurrent disease that might lead to exclusion from the study. For each study, a thorough evaluation is made to meet the mandatory requirements on animal number for regulatory studies while using the minimum possible number of animals. Likewise, for each study, an evaluation will be made, whether inclusion of (a) control group(s) is mandatory or necessary for a valid test.

B. The animals

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

Studies will be performed in cattle, sheep and / or goats as appropriate. Animals of both sexes can be used for this type of animal experiment unless the study has to be performed in pregnant and / or lactating animals.

Purchase of animals: The animals will be purchased from commercial suppliers, obtained from affiliated farms or bred at MSD facilities.

If a certain microbial status is required, animals will be purchased from farms with the respective (certified) microbiological status and / or screened prior to inclusion in the study.

Special requirements

If young animals with a specific [REDACTED] status are required, it is often necessary to warrant that [REDACTED]. As these [REDACTED] animals are more susceptible for intercurrent infections, they receive [REDACTED] treatment. With the exception of studies against [REDACTED] pathogens, [REDACTED] can be given to the animals from [REDACTED] onwards as an aid in the prevention of [REDACTED]

Age of animals:

Age of the animals for vaccine development varies from a few hours old to adult. The age of the animals to be used should be the minimal age recommended for use of the vaccine.

If very young lambs or kids have to be vaccinated, it might be necessary to include the ewes / goats to foster the lambs / kids. For vaccines intended to be used for pregnant / lactating animals, it may be necessary to include dams in one or more specific trimester of pregnancy, depending on the vaccination schedule to be recommended. Samples might have to be taken from the offspring, for certain studies, euthanasia of the offspring might be required.

The tables below, specify, which models would be used for the different pathogens, that might be included in development projects over the next 5 years. The lists are much more extensive than the actual portfolio will be, but it is not possible at this moment to predict, which pathogens will be worked on.

The animal categories listed are the age groups considered to be most sensitive and therefore have to be used to perform the basic efficacy studies. Additional studies might be necessary to demonstrate the duration of immunity. In this case, challenge studies might be performed in older animals than listed in the tables. As older animals are typically less sensitive the discomfort will be lower for the majority of models, but never higher than in the younger age group. Due to repeated sampling, the cumulative discomfort score for the sampling in these models is moderate.

[Redacted text]

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 2 wk

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
[Redacted]	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 2 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 2 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
[Redacted]	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk

██████████	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Severe (max 10%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
██████████	Cattle <6 months old	Moderate (max 30%)	Max 1 wk

*Vaccines are given to ██████████ in order to ██████████. This part of the study does only cause mild discomfort. The information given in the table above relates to the discomfort during challenge studies in calves in ██████████ will be determined.

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
██████████	Adult cows	Moderate (max 30%)	Max 2 wk
██████████	Adult cows	Moderate (max 30%)	Max 2 wk
██████████	Adult cows	Mild ²	Max 2 wk
██████████	Adult cows	Mild ²	Max 2 wk
██████████	Adult ewes	Mild ²	Max 2 wk
██████████	Adult ewes	Mild ²	Max 2 wk

¹: Mandatory model prescribed in a Ph.Eur monograph.

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
██████████	Adult cows	Moderate (max 50%)	Max 2 wk
██████████	Adult cows	Severe (max 30%)	Max 1 wk
██████████	Adult cows	Severe (max 30%)	Max 1 wk
██████████	Adult cows	Moderate (max 50%)	Max 2 wk
██████████	Adult cows	Severe (max 30%)	Max 1 wk

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
██████████	Adult cows	Moderate (max 50%)	Max 2 wk

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
██████████	Cattle <6M	Moderate (max 30%)	Max 2 wk

Pathogen	Animal category	Discomfort of disease (% of animals with highest score)	Duration of discomfort
██████████	sheep <6 months	Severe (max 10%)	Max 1-2 d

	cattle <6 months	Moderate (max 50%)	Max 2 wk
	sheep <6 months	Moderate (max 50%)	Max 2 wk
	Adult cows	Severe (max 50%)	Max 1-2 days
	sheep <6 months	Severe (max 30%)	Max 1 wk
	cattle <6 months	Moderate (max 30%)	Max 1 wk
	sheep <6 months	Mild	Max 2 wk
	cattle <6 months	Mild	Max 2 wk
	cattle <6 months	Mild	Max 2 wk
	cattle <6 months	Mild	Max 2 wk
	cattle <6 months	Severe (max 30%)	Max 1-2 d
	cattle <6 months	Moderate (max 50%)	Max 2 wk
	cattle <6 months	Severe (max 30%)	Max 1-2 d
	sheep < 6 months	Severe (max 30%)	Max 1-2 d
	cattle <6 months	Mild	Max 2 wk
	sheep < 6 months		
	cattle <6 months sheep < 6 months	Severe (max 30%)	Max 1-2 d

¹ Efficacy of [redacted] vaccines in ruminants is tested by [redacted] only

Based on the experience over the last 5 years and the current R&D program and priorities, the total expected number of cattle and sheep per age group and discomfort category is the following:

Species	Discomfort score*	Animals <6 Months	Adult**
Cattle	Mild	[redacted]	[redacted]
	Moderate	[redacted]	[redacted]
	Severe	[redacted]	[redacted]
Sheep	Mild	[redacted]	[redacted]
	Moderate	[redacted]	[redacted]
	Severe	[redacted]	[redacted]
Goat	Mild	[redacted]	[redacted]
	Moderate	[redacted]	[redacted]
	Severe	[redacted]	[redacted]

*: Discomfort due to disease

** : [redacted]

***: Due to repeated procedures the overall discomfort will be moderate for at most 50 % of the animals

In efficacy studies, one or more vaccinated groups are compared to an unvaccinated control group. The group size is dependent on the challenge model and the age of the animal at the time of challenge, as for some pathogens the susceptibility for infection/disease will diminish with age, making the use of relatively large group sizes necessary to be able to show a statistically significant difference. In general, the group size used will be [redacted] animals but may go up to [redacted] animals in duration of immunity studies for a limited number of vaccines. The basic set of efficacy studies is identical for all vaccines: dose-response, onset of immunity, duration of immunity (and a study on the interference of maternally derived antibodies if applicable). However, for those pathogens for which multiple sero-/pathotypes exist this same set of experiments may have to be performed several times to show protection against all relevant sero-/pathotypes.

Moreover, in case of multi-valent vaccines, efficacy has to be demonstrated again for each antigen in each new combination vaccine.

If a vaccine is intended for both calves and adults, studies might have to be performed in both categories of animals to demonstrate efficacy for the different parameters claimed for the different age groups. Furthermore, for some countries special requirements exist with regard to the experimental design and the number of groups that have to be tested. The expected numbers per category of vaccine are:

Per Model	Cattle <6Months	Adult cattle	Sheep <6Months	Adult sheep	Goat <6Months	Adult goat
██████████	████	██	██	██	██	██
██████	████	████	██	██	██	██
██████████	████	██	████	████	██	██
████████████████	████	██	████████	██	██	██

For those vaccines that are already under development, still ████████ of the animals will have to be challenged to prove efficacy because of the absence of an immunological correlate of protection. However, for those vaccines that are in the research phase and for which development projects are expected to start during the next 5 years, it is anticipated that this level will decrease.

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.

Re-use might be considered for animals that experience only minor discomfort during the first study, for example uninfected control animals. This approach is considered acceptable especially in case of animals that were raised under special conditions (e.g. ██████████ to achieve a certain ██████████ status).

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.

Replacement:

In accordance with international regulations, animals of the target species must be used for these studies because there are no suitable alternatives or models for the induction of immunity in a whole organism or for the infection of living tissues as complex as those found in the whole animal in which the vaccines are intended to have efficacy.

Reduction: For most of the efficacy investigations, the minimal number of animals to be used is specified in general or specific guidelines and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities.

However in order to warrant that the required minimal number of animals are available for the evaluation of results at the end of the study, it is often necessary to include a number of additional animals at the start of the study. The number of these "additional" animals depends on the specific requirements for the animals (age, antibody status, pregnancy status) and the likely hood of intercurrent death or intercurrent disease that might lead to exclusion from the study. For each study, a thorough evaluation is made to meet the mandatory requirements on animal number for regulatory studies while using the minimum possible number of animals.

In case the numbers of animals to be used are not fixed in regulations, they will be reduced wherever possible without endangering the scientific integrity of the work. This will be achieved through an

ongoing evaluation of the observations in each study. The number of animals per study will be substantiated in each study protocol. According to internal procedures, the study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician.

Refinement:

International regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed. Where possible it is pursued to refine the routes of administration of substances and sampling techniques to improve animal welfare/to reduce discomfort of administration, but without endangering the scientific outcome. Ruminants are the target species and there are no other less innervated/sentient species that could be a model for the ruminant diseases that are studied. See next paragraph for other refinement methods that are applied.

The classic method to prove protection of a new vaccine is efficacy in a vaccination-challenge test. However, if immunological correlates of protection (e.g. a serological response) can be used to prove efficacy this will be used rather than challenge infection. When an infection model has to be used, humane endpoints will be employed and staff will be fully trained to recognize animals that experience discomfort. Animals will be closely monitored and additional health checks are performed to ensure that no animal is left suffering.

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

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.

Furthermore efforts are made to optimally enrich the environment during containment.

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 vaccines in development are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), a number of the safety and efficacy studies done with the individual products has to be repeated with the vaccines administered together according to international regulations and guidelines.

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

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

The animals are housed socially, but animals might have to be housed (temporarily) individually without physical contact (but in the same holding room) in order to [REDACTED]. Some studies may require limited bedding during containment. [REDACTED]. **In [REDACTED] infection models it is necessary to collect the [REDACTED] in order to perform a visual inspection and to determine the [REDACTED] and / or total amount of [REDACTED]. Therefore, no substrate can be offered in this type of studies.**

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?

X 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.

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

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

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

Vaccination, injections (for application of challenge material, injection with [REDACTED] drugs or agents) as well as sampling of blood-are part of normal farm practice/veterinary care and will induce only mild discomfort. If the sampling is repeated [REDACTED] the discomfort is considered to be moderate as a result of the stress during the fixation and handling of the animal.

All biotechnical procedures such as vaccination and blood sampling procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) the procedures are GLP accredited.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Measurement of body temperatures and body weight, sampling urine, faeces, colostrum/milk, sampling on different (mucosal) surfaces [REDACTED] as well as [REDACTED] and pregnancy check are part of normal farm practice/veterinary care and will induce only mild discomfort.

If the following procedures [REDACTED] puncture of [REDACTED] (biopsy) are repeated the discomfort is considered to be moderate.

All biotechnical procedures such as vaccination and sampling procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures).

[REDACTED] animals are more susceptible to disease and might therefore encounter discomfort related to intercurrent diseases. Transport of the animals to the testing facility might cause transient discomfort for the duration of the transport, especially for animals that are transported [REDACTED]

Vaccination can cause a transient increase in rectal temperature, sometimes accompanied with a reduced level of activity, and a transient vaccination site reaction. Systemic reactions generally disappear within 24 hours, but local reactions (that are generally painless) can persist for several days and even weeks. The safety profile of the vaccine compositions used in a development study has typically been determined and found acceptable in the feasibility phase of the project. Therefore, adverse events observed in development studies are in general comparable to those observed after application of commercial vaccines.

Depending on the nature of the challenge inoculum the discomfort of the challenge can range from mild in the absence of any clinical signs (e.g. [REDACTED] to moderate (e.g. [REDACTED] and severe (e.g. [REDACTED]. Vaccination will result in a significant reduction of clinical abnormalities after challenge compared to the unvaccinated control group and thus to a reduction of animals with discomfort.

In case of challenge studies with pathogens that do not cause clinical disease or only very mild disease, it might be necessary to [REDACTED] the animals. These procedures and any effects related to the [REDACTED] treatment are already taken into consideration for the discomfort levels and

durations listed above in the respective tables.

The clinical health status of all animals is checked at least once a day by qualified personnel. Special attention is paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.

In consultation with the veterinarian and Study Director, if treatment does not interfere with the test results, it will be decided whether to apply adequate veterinary care including analgesia to alleviate treatment related pain (for example infection studies with ██████ pathogens or ██████ ██████ or pain not related to the treatment. In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. General humane endpoints are described in an SOP (e.g. the condition of the animal prevents it from eating and drinking regularly, severe loss of body weight) and test specific humane endpoints are given in each study protocol if applicable.

Explain why these effects may emerge.

These procedures may be part of the experimental design. For vaccines intended for use in young animals, the study design may require that animals are vaccinated and / or infected at ██████ or when only ██████. In these cases, the young animals have to be ██████ accordingly from the farm of birth to the testing facility.

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

All biotechnical procedures will only be performed according to standard procedures described in SOPs (GLP accredited procedures).

The number of samplings will be done in accordance with the respective guidelines or if no requirements are given, the number of samplings is reduced to a minimum number required to for a valid evaluation of results.

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.

To determine the efficacy of a vaccine it is necessary to challenge animals with the pathogenic organism. The severity of discomfort is depending on the nature of the pathogen (see 3.1 of the project proposal for specific clinical signs of the pathogens involved). However, the duration of severe discomfort will be limited due to the application of a humane endpoint if needed. Therefore, pathogen specific humane endpoints are formulated when discomfort is foreseen. These contain information about the clinical signs that can be expected and describe when a humane endpoint has been reached for (a combination of) the respective clinical signs. It also describes the scientific endpoint; the degree of progress of disease that is necessary to be able to draw conclusions about the effectiveness of the treatment tested. The humane endpoints are always leading. These test-specific humane endpoints need to be described in the corresponding study protocol. Each study protocol is reviewed by the AWB before execution of the study. In case it is difficult to reach a decision based on the pre-defined criteria for an endpoint the designated veterinarian is empowered to decide that a humane endpoint is applied/reached.

General humane endpoints are applicable to all animals, irrespectively of the type of experiment.

General Humane Endpoints:

- The animal experiences more than minor additional discomfort as a consequence of conditions resulting in long term or non-reversible inability to eat and or drink autonomously, fast or long lasting loss of weight, diseases or conditions that cause severe pain, suffering or discomfort such as bone fractions, force unnatural positioning and / or movements, open wounds or abscesses.
- Scientific endpoints: The target of the study reached / all planned samplings have been performed
- (Reliable and useful) results cannot be reached for reasons unrelated to the study

Specific humane endpoints after infection with bovine pathogens

- In general, disease specific clinical signs (for example ██████ clinical signs) do not normally lead to humane endpoints, but they may affect the general health of the animal (i.e. high fever, dullness, anorexia) leading to humane endpoints if
 - severe general clinical signs last for at least 2 days or the body temperature drops rapidly

- the animal is unable to stand up and eat/drinking actively for more than 1 day
- In the [REDACTED] are humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

Considering the expected number of studies with the different pathogens, the expected number of animals included in the different treatment groups (i.e. treated vs control group) and the expected severity, at most 6 % of the animals is expected to have severe discomfort that would require euthanasia.

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 studies without challenge, discomfort will be mild to moderate depending on the number of sampling points. For vaccination-challenge studies, the type and severity of the clinical signs are depending on the type of challenge infection. Similar to natural field infections they may cause mild to severe pain, distress, suffering or even impending death. See B for an overview of the different pathogens involved and the number of animals expected in each discomfort category. Vaccination is expected to reduce the level of discomfort after challenge, but the non-vaccinated control group will experience the symptoms of the natural infection.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

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

Postmortem investigation can be part of the experimental design to evaluate (histo)pathological lesions at the injection sites and or to evaluate the effect of the infection on different organ systems and or to attempt re-isolation of the inoculum from tissues and organs.

In addition, animals vaccinated with a non-licensed vaccine or infected with a pathogen cannot be returned to the farm of origin or transported to another farm to prevent the spread of disease.

Therefore, all animals might have to be euthanized at the end of the study or when a humane endpoint is reached. Control animals that have not been vaccinated and infected may be reused or returned to the farm of origin or transported to another farm. In case of a surrogate immunological marker (no challenge), animals housed on contract farms can remain on the farm or transported to other farms until the end of their natural/economic life.

Moreover, return of the animals to commercial farms or slaughter for human consumption is often prohibited by the current legislation on use of antibiotics.

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.

X 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'.

██████████

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

██

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
4	Development: In vivo potency testing of vaccine batches

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

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 potency of each vaccine batch used in development studies has to be determined to set the limits for release. Moreover, the potency has to be confirmed at pre-set times for at least 3 batches that are included in a stability monitoring program. The potency testing that have to be performed on commercial batches of licensed vaccines fall out of the scope of this document, as they are performed by a different department. (A separate project proposal will be submitted by that department). Traditionally, the potency of inactivated vaccines, is measured in a so-called *in vivo* potency in ██████████

Apart from the replacement of experimental animals, *in vitro* potency tests are very much preferred over *in vivo* testing for multiple other reasons including costs and timelines. However, for several inactivated vaccines, *in vivo* potency tests are still necessary because it is either not possible to determine the antigen and/or adjuvant content *in vitro* or an *in vivo* batch test is mandatory under the respective legislation (e.g. Ph.Eur monographe).

In such a batch potency test, animals are injected with one or more doses of the vaccine batch. The potency is preferably determined by measuring the antibody response. In a few cases, it is mandatory or necessary for scientific / technical reasons to determine the protection against challenge infection.

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

Two or more of the following treatments will be employed in order to fulfil the requirements for the specific studies as laid down in the Ph Eur (*in italics the frequency of the treatments*):

1. Blood sampling ██████████ to determine ██████████ parameters
2. Test substance administration ██████████

3. Weighing [REDACTED]

4. Euthanasia

The duration of these procedures will only be minutes.

In case of potency tests that involve challenge infection, the following additional treatments are employed

5. Administration of challenge material [REDACTED]

6. Clinical observation [REDACTED]

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

For batch potency testing, the number of animals in a group will be the number specified in a vaccine-specific Ph.Eur monograph, or will be such that a statistically significant difference between standard and standardised vaccine batches can be made with 80% power and 95% confidence.

B. The animals

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

For some vaccines, the species to be used for a batch potency test is prescribed in a Ph.Eur monograph. In general, [REDACTED] are preferred over the ruminant target species because they are more genetically homogeneous and better microbiologically controlled.

Based on the experience over the last 5 years and the current R&D program and priorities, the total expected number of laboratory animals is the following:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rats and chicken of both sexes will be used, but for [REDACTED] only females will be included in studies because of a higher risk of fighting in male animals and the relatively long time that the animals are in experiment. With regard to the length of these experiments [REDACTED] it is not acceptable to use males, because they would need to be single housed.

Welfare concerns are the basis for the preferred use of female [REDACTED] because they hardly fight. Data from recently executed experiments with male animals have shown that in half of the experiments there was a loss of animals because of severe fighting. This has resulted in the repetition of these experiments and therefore in the use of more animals. A loss of animals due to fighting has never occurred when female animals were used. We consider the aggression and fighting a worrying impairment of welfare. Moreover, the aggression will cause stress, which is known to have effects on the immune system.

In these studies the functioning of the immune system is crucial and variation in the immune response caused by external factors should be avoided as much as possible.

In addition, using animals of both sexes will increase the variability and thereby increase the number of animals needed.

Origin mouse/rabbit/rat/guinea pig:

All animals are supplied by certified vendors accompanied by a health certificate according to FELASA recommendations. All purchased animals have a SPF status.

Origin chicken:

Own SPF poultry breeding unit or commercial vendor.

Rabbits, mice, rats, guinea pigs and chickens are preferred over the ruminant target species because they are more genetically homogeneous and better microbiologically controlled. Therefore, less variance in response and better reproducibility can be achieved, which means that the number of experimental animals can be lower than when using ruminants.

For some vaccines, the type of laboratory animals to be used for a batch potency test is prescribed in a Ph.Eur monograph.

Age of animals:

The required species and age is usually designated as the most sensitive species or age for the test component in question. If such specific knowledge is not available the most practical choices are made, based on possibilities for purchase and housing conditions. Moreover, animals must be immunologically fit to be subjected to immunizations and blood samplings.

The group sizes for potency tests that are specified in guidelines typically range between 5 and 10. For those models that are not described in specific regulations, a group size of [REDACTED] animals is generally accepted by regulatory authorities.

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.

Replacement:

Apart from the replacement of experimental animals, *in vitro* potency tests are very much preferred over *in vivo* testing for multiple other reasons including costs and timelines. Therefore, multidisciplinary teams are active at the company to replace *in vivo* potency tests by *in vitro* tests such as antigenic mass assays for the potency testing of vaccines.

Reduction: The animal species that is expected to give the most discriminatory test with the smallest number of animals will be used. The number of animals per study will be substantiated in each study protocol. Each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician.

Refinement: Following the codes of practice for immunization is the basis for refinement in these animal procedures. Where possible it is pursued to refine the routes of administration of substances and sampling techniques to improve, but without endangering the scientific outcome. For example; blood sampling in rodents is done under anesthesia. See next paragraph for other refinement methods that are applied.

Where ever possible, potency testing will be based on the testing of antibodies or other correlates of protection rather than by challenge.

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

Following the code of practice for immunization and the code of practice for monitoring the welfare of the animals is the basis for refinement in these animal procedures.

In general animals are always housed socially, but animals might have to be (temporarily) separated due to fighting or because of veterinary concerns. Furthermore, to enhance animal welfare, species specific environmental enrichment is provided to all animals.

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.

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 potency of each vaccine batch used in development studies has to be determined. Moreover, the potency has to be confirmed at pre-set times for the batches that are included in a stability monitoring program.

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

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

Some studies may require limited bedding during containment.

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?

X 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.

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

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

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

Injections (vaccination, inoculation of challenge material) and blood sampling are part of normal veterinary care / commonly used biotechnical procedures and will induce only mild discomfort or moderate discomfort of very short duration.

Anesthesia will be applied during blood sampling of [REDACTED]. Anesthesia will not be applied during sampling blood from [REDACTED]. In these species blood sampling causes only mild discomfort or moderate discomfort of very short duration. Applying anesthesia would only increase discomfort as the animal needs to be restrained during administration.

For each species blood sampling and other biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures).

As the vaccines to be tested have already been found to be safe in the target species (ruminants) it is very unlikely that they will cause disease in non-target animals.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

In general, biotechnological procedures such as weighing and sampling may result in discomfort, because animals need to be fixated and especially if performed repeatedly.

Moreover, application of the vaccine can result in a transient increase in rectal temperature, sometimes accompanied with a reduced level of activity, and a transient vaccination site reaction. Systemic reactions will generally disappear within 24 hours, but local reactions (swelling redness), that are generally painless, can persist for several days and even weeks, but these local reactions do not affect normal behaviour (activity, feeding and drinking).

Depending on the nature of the challenge inoculum, the discomfort of the challenge can range from mild in the absence of any clinical signs (e.g. [REDACTED]) to moderate (e.g. [REDACTED]) and severe (e.g. [REDACTED]). Vaccination will result in a significant reduction of clinical abnormalities after challenge compared to the unvaccinated control group.

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.

In case animals experience discomfort (whether or not related to the treatment), it will be decided in consultation with the veterinarian and Study Director whether to apply adequate veterinary care to alleviate unexpected pain and/or distress (if treatment does not interfere with the test results). In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. General humane endpoints are described in an SOP (e.g. the condition of the animal prevents it from eating and drinking regularly, severe loss of body weight) and test specific humane endpoints are given in each study protocol if applicable.

Explain why these effects may emerge.

These procedures and if applicable the clinical signs caused by the challenge may be part of the experimental design.

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

Weighing is part of normal veterinary care and will induce only mild discomfort. Taking samples of mucosal surfaces or urine will result in mild discomfort, with the exception of repeated mucosal swabbing, which is considered to be moderate discomfort. Biotechnical procedures have been described in SOPs (GLP accredited procedures).

Unless required by the applicable regulations or scientific reasons, potency testing will be based on the testing of correlates of protection such as antibody levels rather than by challenge.

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.

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

In potency tests that require challenge with a pathogenic organism, the severity of discomfort is depending on the nature of the pathogen. However, the duration of severe discomfort will be limited due to the application of a humane endpoint if needed. Therefore, pathogen specific humane endpoints are formulated when discomfort is foreseen. These contain information about the clinical signs that can be expected and describe when a humane endpoint has been reached for (a combination of) the respective clinical signs. It also describes the scientific endpoint; the degree of progress of disease that is necessary to be able to draw conclusions about the effectiveness of the treatment tested. The humane endpoints are always leading. These test-specific humane endpoints need to be described in the corresponding study protocol. Each study protocol is reviewed by the AWB before execution of the study. In case it is difficult to reach a decision based on the pre-defined criteria for an endpoint the designated veterinarian is empowered to decide that a humane endpoint is applied/reached.

General humane endpoints are applicable to all animals, irrespectively of the type of experiment.

General Humane Endpoints:

- The animal experiences more than minor additional discomfort as a consequence of conditions

resulting in long term or non-reversible inability to eat and or drink autonomously, fast or long lasting loss of weight, diseases or conditions that cause severe pain, suffering or discomfort such as bone fractures, force unnatural positioning and / or movements, open wounds or abscesses.

- Scientific endpoints: The target of the study reached / all planned samplings have been performed
- (Reliable and useful) results cannot be reached for reasons unrelated to the study

Indicate the likely incidence.

As the overall majority of potency tests do not require challenge, the incidence of severe discomfort requiring euthanasia is estimated to be less than 2 %.

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').

Discomfort will be mild ($\geq 75\%$) to moderate ($\leq 25\%$) depending on the number of sampling points, type of biotechnical procedure and whether the challenge infection causes disease in the model animal.

Challenge infection will be performed in % of the animals.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

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

Postmortem investigation can be part of the experimental design to evaluate the effect of the challenge infection on different organ systems and or to attempt re-isolation of the inoculum from tissues and organs.

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.

X Yes

14 juli 2016

Format DEC-advies

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
2. Titel van het project **Development of new ruminant vaccines**
3. Titel van de NTS **Ontwikkeling en registratie van nieuwe vaccins tegen ziekten bij herkauwers**
4. Type aanvraag: **nieuwe aanvraag projectvergunning**
 -
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC **2 maart 2017**
 - aanvraag compleet **ja**
 - in vergadering besproken **9 maart 2017**
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van / tot
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. **Ja**

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 **9 maart 2017**
 - Plaats [REDACTED]
 - Aantal aanwezige DEC-leden **alleen 1 lid afwezig**
 - Aanwezige (namens) aanvrager **aanvrager zelf**
 - Gestelde vraag / vragen **zie onder (ook schriftelijk gesteld)**
 - Verstrekt(e) antwoord(en) **zie onder (schriftelijk beantwoord)**
 - Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum **16 maart 2017**
 - Gestelde vraag/vragen

- Datum antwoord **19 maart 2017**
- Verstrekt(e) antwoord(en)
Vragen vanuit de DEC over het projectvoorstel "Development of new ruminant vaccines" (in rood de reactie van de aanvrager)

Project proposal

- De DEC zou in sectie 3.4.3. graag in een flow-chart de sequentie en coherentie van experimenten willen zien met toegevoegd de go/no-go beslismomenten. **Dit zal in de gewijzigde versie van het voorstel worden aangepast**
- De beschrijving van sommige ziektes is nogal summier. **De beschrijving is in principe voor alle ziektes op dezelfde manier opgebouwd echter is de stand van kennis over bv oorzaak en verspreiding heel verschillend en zijn er niet voor alle ziektes al vaccins beschikbaar.**
- Twee factoren zijn kennelijk van belang bij de ontwikkeling van vaccins. Enerzijds het bevorderen van het welzijn van het gevaccineerde dier, anderzijds kan het een door marketing gedreven aanpak zijn. Kan dit meer in balans gebracht worden? **Dit zal in de tekst aangepast en mogelijk met voorbeelden geïllustreerd worden** [REDACTED]

Non-technical summary

- In 3.3 worden verschillende diersoorten opgevoerd. Wat is de reden voor het gebruik van honden? **Alleen vaccin stammen die veilig in het doeldier (rond) zijn, komen in aanmerking voor de development fase. Het gebruik van honden is vereist om onderzoek te doen naar de verspreiding van vaccins in deze diersoort. Er zijn echter geen voorbeelden van vaccins voor herkauwers bekend waarbij vaccinstammen meer ongerief veroorzaken in een niet-target dier dan in het doeldier zelf.**

Appendix 1

- Onder A: Waarom worden de moederdieren geëuthanaseerd? Is het niet mogelijk om de foeten via keizersnede te verkrijgen en de moederdieren te laten leven? **In sommige experimenten kan het ook noodzakelijk zijn om orgaan monsters van de moederdieren te nemen tevens is het humaner om moederdieren te euthanaseren dan ze (stressvol) bij te laten komen van de keizersnede en uiteindelijk te laten slachten omdat het dier niet terug kan naar de boerderij.**
- Onder A: Kan er meer informatie worden gegeven over het doel van de beschreven bemonstering(en) zoals beschreven in de verschillende treatments? (De vraag geldt ook voor de overige appendices) **Het nemen van bloedmonsters is om [REDACTED] of het aanwezig zijn van vaccinvirus te bepalen. Dit laatste gebeurt ook in het geval van swabbing van mucosale oppervlaktes en urine, fecale, [REDACTED] monsters. Waar nodig zullen meer details worden toegevoegd.**
- Onder F: Wat wordt er precies bedoeld met de opmerking "because of veterinary concerns"? **De opmerking over veterinary concerns kan uit de tekst verwijderd worden aangezien de wet de procedure van het beperken van spreidingsrisico al afdekt.**
- Onder J: Kan er meer informatie over de humane endpoints worden gegeven? **In safety studies is het niet te verwachten dat er veel ongerief zal optreden dit in tegenstelling tot efficacy experimenten beschreven in appendix 3. In de praktijk zal het niet voorkomen dat gewacht wordt tot het "scientific endpoint"; de "humane endpoints" zullen altijd prevaleren.**

Appendix 2

- Onder D: Replacement tekst is onduidelijk. **Er is geen replacement mogelijk, het antwoord is dus nee. Internationale regelgeving vereist dat experimenten dienen te worden uitgevoerd met alle mogelijke dieren die in contact zouden kunnen komen met het vaccin.**

- Onder H: Is het noodzakelijk een ██████████ uit te voeren bij ██████████
Nee, er zal gestreefd worden in deze gevallen monsters te verzamelen na spontane ██████████
- Onder J: Is er wel sprake van humane endpoints hier? Aangezien het te verwachte ongerief bij deze safety studies beperkt is, kan hier nee worden ingevuld.
- Onder K: Kan hier meer informatie over het optreden (in %) van de mate van ongerief worden gegeven? De tekst is gewijzigd: mild ongerief door vaccin, maar in alle gevallen overall moderate vanwege de herhaalde bemonstering.

Appendix 3

- Onder A: Treatments punt 2: wat is de rede voor de ██████████ toedieningswijze? Het huidige projectvoorstel omvat ook ██████████ in dat geval kan het nodig zijn om deze toedieningswijze toe te passen bij een efficacy model voor de betreffende ziekte.
- Onder A: Treatments punt 3: kan er een motivatie voor het gebruik van ██████████ agentia worden gegeven? Het blijkt dat het reproduceren van de praktijksituatie in het laboratorium lastig is. Door het gebruik maken van ██████████ agentia (bijvoorbeeld ██████████) kunnen de dieren gevoeliger worden gemaakt voor het betreffende pathogeen.
- Onder B: Kan er meer informatie gegeven worden in de betreffende tabellen over het "discomfort of disease" en m.n. het % ongerief in gevaccineerde- en controle dieren? In het algemeen zal het ██████████ severe en ██████████ moderate discomfort zijn in niet-gevaccineerde dieren. Voor ziektes waarover minder bekend is, zullen de percentages hoger zijn (conservatieve schatting) De tabellen zullen worden aangepast.

Appendix 4

- Onder A: Waarom worden er nog batch potency testen uitgevoerd? In het registratiedossier dienen de potency resultaten van tenminste █ vaccin batches gemaakt onder productie condities te worden opgenomen. De uiteindelijke vrijgifte (potency) testen zullen worden uitgevoerd door een andere afdeling. Experimenten om de gevoeligheid van de potency test te bepalen zullen worden uitgevoerd in het (nog in te dienen) research project voorstel ruminants.
- Onder D: Refinement: kan dit meer toegelicht worden? Indien potency testen in dieren worden uitgevoerd, zal de focus liggen op het meten van de ██████████ response maar in sommige gevallen is dat om wetenschappelijke redenen niet mogelijk en zal er naar alternatieve parameters ██████████ gekeken moeten worden.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) er is geen advies gevraagd aan experts, die geen lid zijn van de DEC.

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? **Ja**
2. De aanvraag betreft een **nieuwe aanvraag**.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? **Ja**

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. **Er zijn geen DEC leden uitgesloten van de 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: "Development of new ruminant vaccines". Het project heeft betrekking op dierstudies met de uiteindelijke formulering van nieuwe of verbeterde vaccins voor herkauwers (runderen, schapen en geiten) die worden verricht om het registratiedossier op te bouwen dat nodig is om die vaccins aan te kunnen bieden aan de registratie-autoriteiten in de verschillende afzetgebieden. Voor alle experimenten in dit project geldt dat de wijze van uitvoering ofwel is vastgelegd in richtlijnen die zijn uitgevaardigd door de registratie-autoriteiten (bijvoorbeeld de EP), ofwel in overleg met die autoriteiten wordt bepaald. De fase waarin deze experimenten worden verricht staat bekend als de "development fase". Dit project heeft géén betrekking op experimenten die worden verricht in de daaraan voorafgaande "research fase" noch voor de testen die worden uitgevoerd voor de partijgewijze vrijgifte. Het betreft experimenten die data opleveren over de werkzaamheid, veiligheid en potency van de vaccins. De beschreven dierproeven zijn duidelijk wat betreft de uit te voeren handelingen en daarmee gepaard gaande ongerief voor het individuele dier. De eenvormigheid qua design en het routinematige karakter van de beschreven safety en efficacy studies, ongeachte de ziekteverwekker die het betreft, is volgens de DEC één van de redenen waarom dit project als een toetsbare eenheid kan worden beschouwd. In de overgrote meerderheid van de gevallen zijn het de experimentele procedures, en niet zozeer de aard van de ziekteverwekker of het antigeen, die de mate van welzijnsaantasting van de proefdieren bepalen (zie C11).**
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). **Voor zover bekend bij de DEC zijn er geen aspecten in de aanvraag die niet in overeenstemming zijn met andere wet- en regelgeving.**
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 DEC is van mening dat de genoemde doelcategorieën "translationeel" en "wettelijk verplicht" aansluiten bij de hoofddoelstelling.**

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 het project is het verzamelen van data met betrekking tot nieuwe vaccins**

voor herkauwers, waarmee een dossier kan worden opgebouwd dat de aanvrager nodig heeft om die vaccins te kunnen registreren en op de markt te kunnen brengen. Het uiteindelijke doel is het reduceren of voorkomen van infecties bij herkauwers door nieuwe of verbeterde vaccins op de markt te brengen. Er is een reële relatie tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.

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*) **De belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn de proefdieren, de aanvrager en de doeldieren (herkauwers) en hun eigenaren en de samenleving en de burgers. De proefdieren in het project zullen verschillende niveaus van ongerief ondergaan, waardoor hun welzijn wordt aangetast. De uiteindelijke doeldieren (herkauwers) zullen veel stress en ongerief bespaard blijven, omdat de vaccins bescherming tegen infecties zullen bieden. De aanvrager heeft een aanzienlijk economisch belang bij het op de markt kunnen brengen van vaccins voor herkauwers. Ook de veehouders die hun dieren laten vaccineren hebben een aanzienlijk economisch belang, maar zeker ook een belang vanuit hun zorg voor de dieren, bij het beschikbaar komen van goede en goedkope (combinatie)vaccins die tijdens zo min mogelijk vaccinatiemomenten kunnen worden toegediend. De samenleving en de burgers hebben een direct belang bij het terugdringen van het gebruik van antibiotica in de veehouderij, iets waar vaccins aan bijdragen. Een aantal van de vaccins beschermt de dieren tegen zoönoses die ook voor de mens of andere dieren zoals honden een bedreiging vormen.**
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 is geen sprake van substantiële milieueffecten. Bij het onderzoek met ziekteverwekkende micro-organismen wordt gewerkt in overeenstemming met de geldende wet- en regelgeving voor inperking van deze organismen. Dieren die gevaccineerd zijn met niet geregistreerde vaccins of die gechallenged zijn met ziekteverwekkers worden gedood om te voorkomen dat producten van die dieren (zoals vlees en melk) in de voedselketen terecht komen.**

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 DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en infrastructuur beschikt om de doelstelling van het onderzoek binnen de gevraagde termijn te realiseren. Dit wordt ondersteund door het feit dat de aanvrager al eerder succesvol vaccins voor herkauwers heeft ontwikkeld.**
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 DEC is van mening de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het onderzoek wordt voor het grootste deel uitgevoerd in het doeldier, met uitzondering van de dierproeven in bijlage 2 waar in andere diersoorten de veiligheid voor die soorten**

onderzocht zal worden en de potencytesten in bijlage 4. Het behalen van de directe doelstellingen is vooral afhankelijk van het zo strikt mogelijk volgens de richtlijnen en afspraken uitvoeren van de experimenten. De aanvrager heeft daar zeer veel ervaring mee. Alleen vaccins waarvan in de "research fase" is gebleken dat ze naar alle waarschijnlijkheid aan de eisen zullen voldoen, worden in de "development fase" getest. De kans is daardoor relatief klein dat de experimenten toch nog uitwijzen dat de vaccins niet veilig of niet voldoende werkzaam zijn, al komt dit zeker wel eens voor.

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)

x Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn) **deels aankoop, deels samenwerkingen met boerenbedrijven.**

Zwerfdieren (10h)

x Hergebruik (1e, lid 2)

Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)

Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)

Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

Er is sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Voor onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid van diergeneesmiddelen, waaronder de vaccins vallen, is onderzoek in het uiteindelijke doeldier (runderen, geiten, schapen) wettelijk verplicht. Het is gebruikelijk daarvoor dieren aan te kopen die niet speciaal voor dierproeven zijn gefokt. Ook is het in deze fase gebruikelijk vaccins te testen in praktijkomstandigheden, via samenwerkingen met boerenbedrijven (die voor dat doel geregistreerd zijn bij de NVWA).

- 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 te gebruiken dieren worden in principe gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen gesteld in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU. In een aantal gevallen is (tijdelijk) individuele huisvesting noodzakelijk om overdracht van ziekteverwekkers op andere dieren te voorkomen. Ook is in sommige gevallen om wetenschappelijk redenen niet mogelijk om de dieren bedding te geven. Voor een deel zal het onderzoek plaatsvinden onder praktijk omstandigheden (ligboxen stal, weide). Dit komt overeen met wat in dit type onderzoek gebruikelijk is en is voldoende onderbouwd.**

- 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 ongerief van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Voor het overgrote deel van de dieren in de veiligheidsstudies en in de werkzaamheidsstudies waarin gechallenged wordt met ziekteverwekkers die licht of matig ongerief veroorzaken (respectievelijk 22% en 75%), geldt dat het ongerief vooral bepaald wordt door de bekende routinematige procedures die deel uitmaken van deze experimenten: toediening van het vaccin, monsternames, toediening van de ziekteverwekker en observatie van symptomen. In een veel kleiner deel van de gevallen is het nodig om de dieren in het kader van werkzaamheidsstudies te challengen met ziekteverwekkers die ernstige ziekteverschijnselen kunnen veroorzaken. Daarbij dient te worden aangetekend dat veel van de dieren die met deze ziekteverwekkers worden gechallenged beschermd zullen zijn door het te testen vaccin. Een ernstige aantasting van het welzijn zal zich naar verwachting alleen voordoen in onbeschermd gecontroleerde dieren of dieren die door een lage dosis van het vaccin niet volledig beschermd zijn (maximaal 3% van het totaal aantal dieren in de aanvraag). De aard van deze verschijnselen is voor alle gangbare ziekteverwekkers bekend en in de loop van vele jaren zijn bij ████████ in nauwe samenspraak tussen onderzoekers, proefdierdeskundigen/IvD en de DEC strikte criteria voor humane eindpunten ontwikkeld. Voor alle dieren in de projectaanvraag geldt dat navolgbaar is in welk soort experiment zij zullen worden ingezet, welke handelingen ze zullen ondergaan en welke gevolgen dat heeft voor hun welzijn.**

De kans dat er binnen de looptijd van dit project nieuwe ziekteverwekkers zullen worden aangetroffen is reëel, maar niet heel groot. Aangezien niet vooraf bekend is hoeveel ongerief de infectiemodellen voor deze nieuwe ziekteverwekkers zullen veroorzaken, is voor de zekerheid uitgegaan van ernstig ongerief. Het betreft een beperkt aantal dieren van het totaal en gezien het belang van het zo snel mogelijk indammen van nieuwe infectieziekten, acht de DEC een beperkte mate van onzekerheid over ernst en aard van het ongerief aanvaardbaar.

- 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*). **Elke dierproef vormt, door de vrijheidsbeperking en de aantasting van de lichamelijke integriteit voor instrumentele doeleinden, een aantasting van de integriteit van het dier. Het toedienen van vaccins, het afnemen van bloed en het toedienen van ziekteverwekkers en de gevolgen daarvan, kunnen natuurlijk beschouwd worden als een aantasting van de integriteit van de dieren, maar de DEC is van oordeel dat bij deze handelingen het ongerief (de welzijnsaantasting) op de voorgrond staat. De aantasting van de integriteit van de dieren is daarmee vergeleken beperkt.**
- 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*). **De aard van de ziekteverschijnselen is voor alle gangbare ziekteverwekkers bekend en in de loop van vele jaren zijn bij ████████ in nauwe samenspraak tussen onderzoekers, proefdierdeskundigen/IvD en de DEC strikte criteria voor humane eindpunten ontwikkeld. Voor elk werkprotocol worden de humane eindpunten en de eindverantwoordelijkheid voor het toepassen daarvan, tot in detail afgestemd met de IvD.**

- 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*). **Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. Herkauwers als runderen en schapen zijn in veel van de experimenten zowel proefdier als doeldier. Bovendien hebben de voorgestelde veiligheids- en werkzaamheidsstudies een sterk routinematig karakter en is het design van de experimenten in veel gevallen tot in detail door de autoriteiten voorgeschreven of met de autoriteiten afgesproken. Voor de huidige doelstelling, registratie van de vaccins, is er geen geaccepteerd vervangingsalternatief voor deze experimenten. Daar waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van in vitro experimenten.**
- 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*). **Voor wettelijk vereiste experimenten liggen de aantallen te gebruiken dieren vast. Wanneer dit niet het geval is, zal het aantal benodigde dieren in de experimenten op basis van een statistische berekening worden bepaald en daarna worden afgestemd met de registratie autoriteiten. De aanvrager heeft op basis van eerdere ervaring met dit soort experimenten een realistische inschatting gemaakt van het totaal aantal te gebruiken dieren.**
- 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*). **De aard van de verwachte ziekte symptomen is voor het merendeel van de ziekteverwekkers bekend en zijn er strikte criteria voor humane eindpunten ontwikkeld. Verder zullen er reagentia ontwikkeld worden om immunologische en serologische assays voor antigeen detectie en -kwantificering op te zetten. Tevens zal onderzocht worden of deze reagentia ook gebruikt kunnen worden om de challenge experimenten om te kunnen zetten in experimenten waarin op basis van analyse van bloedmonsters de werkzaamheid van een vaccin kan worden bepaald. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.**
- 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. **Het betreft unieke door ████████ te ontwikkelen vaccins. ████████ zal in alle fasen van het onderzoek de proeven zo ontwerpen dat ze voldoen aan wettelijke eisen voor markttoelating.**

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*). **Binnen dit project zullen in principe dieren van beide geslachten in de experimenten gebruikt worden. Daar waar richtlijnen het gebruik van een bepaald geslacht voorschrijven zullen de**

betreffende richtlijnen gevolgd worden. De DEC is van oordeel dat het voor de hand ligt dat vaccins die bijvoorbeeld bedoeld zijn voor dieren die lacteren of drachtig zijn, getest worden worden in de vrouwelijke doeldieren. In het geval van muizen en cavia's verdient het (op grond van eerdere ervaringen) de voorkeur om alleen met vrouwelijke dieren te werken om vechten bij mannelijke dieren te voorkomen. De mannelijke dieren solitair huisvesten, zodra het vechten zich voordoet, is geen acceptabele oplossing, omdat het vaak langdurige experimenten betreft. Solitaire huisvesting beïnvloedt de resultaten (een reden waarom in dat geval alle dieren solitair gehuisvest moeten worden). Vechten kan ook leiden tot extra uitval van dieren en mislukken van de experimenten.

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, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **In het project zullen een aantal (maar niet alle) dieren worden gedood aan het einde van het experiment. De DEC is er van overtuigd dat dit alleen gebeurt als het voor de doelstelling noodzakelijk is om na afloop van de proef weefsels te isoleren of als de dieren met ziekteverwekkers of niet geregistreerde vaccins behandeld zijn en mogelijk een gevaar vormen voor hun omgeving of het milieu. De aanvrager gebruikt methoden die beschreven zijn in bijlage IV van de 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. **In alle gevallen waarin het niet noodzakelijk is om de gebruikte landbouwhuisdieren te doden (zie criteria onder C19), wordt de mogelijkheid van hergebruik actief onderzocht. In veel gevallen wordt hergebruik ook gerealiseerd.**

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? **De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en is duidelijk geformuleerd.**

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*). Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?
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*).

Voor het merendeel van de dieren (97%) die gebruikt worden in de voorgestelde experimenten leiden de experimenten tot licht of matig ongerief en een beperkte aantasting van hun integriteit. Als de werkzaamheid van de vaccins wordt getest kan dit voor een klein deel van de dieren (3% van het totaal) leiden tot ernstig ongerief, omdat in de challengeproeven niet gevaccineerde controlegroepen moeten worden meegenomen. De onderzoekers doen deze challengeproeven slechts als er geen geaccepteerd alternatief voorhanden is. De duur en de ernst van het ongerief worden door de onderzoekers zoveel mogelijk beperkt.

Daar staat tegenover dat het op de markt brengen van nieuwe of verbeterde vaccins tegen infectieziekten zal bijdragen aan het verminderen van de kans op het uitbreken van infectieziekten in de doeldieren. Dit bespaart grote aantallen dieren veel leed.

De aanvrager heeft een groot economisch belang bij het op de markt kunnen brengen van de te testen vaccins en kan dit alleen doen als hij door middel van de voorgestelde dierproeven aantoont dat ze werkzaam en veilig zijn.

De houders en eigenaren van de dieren hebben eveneens een groot economisch belang bij het beschikbaar komen van goede en zo goedkoop mogelijke vaccins. Bij een ziekte-uitbraak op hun bedrijf leiden ze grote economische schade. Als zij hun dieren goed en goedkoop kunnen beschermen verbetert dat hun concurrentiepositie. Ook hebben veehouders vanuit hun zorg voor de dieren belang bij het beschikbaar komen van goede vaccins.

Ziekte-uitbraken bij herkauwers kunnen in een samenleving waarin het houden van runderen en schapen voor de productie van vlees en zuivel een grootschalige economische activiteit is, tot ernstige ontwrichting van die samenleving leiden en voor grote economische schade zorgen, ook buiten de veehouderij. Het kunnen beschikken over goede vaccins is een substantieel belang. De aanvrager draagt daaraan bij.

Tot slot dragen vaccins bij aan een beperking van het gebruik van antibiotica in de veehouderij en, voor zover de vaccins bescherming bieden tegen zoönoses, beschermen ze ook mensen tegen het oplopen van zoönoses. Het maatschappelijk belang daarvan is groot.

De DEC acht de economische belangen van de aanvrager en van de dierhouders op zich legitiem en zij leggen zeker enig gewicht in de schaal, maar alleen in combinatie met het grote maatschappelijk belang en de voordelen voor de doeldieren, namelijk betere vaccins en minder vaccinatiemomenten, rechtvaardigen ze het gebruik van de dieren in de experimenten.

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 overtuigd van het belang van de doelstellingen beschreven in het projectvoorstel "Development of new ruminant vaccines". Volgens de DEC wegen de voordelen voor de doeldieren, de samenleving, de aanvrager en de houders van de dieren zwaarder dan de nadelen voor de gebruikte proefdieren. Het project is goed opgezet. Verder is de DEC van mening dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om te kunnen voldoen aan de 3V beginselen en dat de aanvrager ervoor zal zorgen dat**

het ongerief van de proefdieren zoveel mogelijk beperkt zal worden. Gelet op het bovenstaande is de DEC unaniem van oordeel dat voor het project "Development of new ruminant vaccines" het gebruik van de proefdieren gerechtvaardigd is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

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

x Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.

Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist

Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...

De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...

De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

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 unaniem tot stand gekomen**

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*).

De aanvrager stelt in de aanvraag: "One aspect is however constant across the whole ruminant health market: the trend for increasing animal productivity and growing farm/herd size, which is worsening the impact of infectious diseases". De DEC wil in dat verband opmerken dat dit advies is geschreven vanuit het perspectief van een samenleving waarin de grootschalige productie van vlees en zuivel tegen een zo laag mogelijke prijs een geaccepteerde economische activiteit is. Op de wereldwijde markt is de concurrentiedruk groot. Wanneer die economische context als een onontkoombaar gegeven wordt aangenomen, dan weegt het belang van dit onderzoek op tegen het ongerief van de dieren die er voor gebruikt worden.

Het is de unanieme mening van de DEC dat de druk om zo goedkoop mogelijk (en per dier zo veel mogelijk) te produceren tot niet optimale leefomstandigheden en relatief kwetsbare dieren leidt. Vooral bij runderen (melkvee en kalveren) is dit het geval. Een relatief kwetsbare gezondheid en niet optimale leefomstandigheden kunnen op zichzelf al bijdragen aan het ontstaan van ziekten.

De DEC zou het betreuren als het beschikbaar komen van steeds betere vaccins tegen allerlei ziekten bij herkauwers ertoe leidt dat er niets gedaan wordt om de leefomstandigheden en de robuustheid van de dieren te verbeteren. Het beter afstemmen van de leefomstandigheden op de natuurlijke behoeften van de dieren zal weliswaar niet in alle gevallen (volledig) het uitbreken van ziekten kunnen voorkomen, en dus ook vaccins niet overbodig maken, maar het kan wel

14 juli 2016

het welzijn van de dieren aanmerkelijk verbeteren. De DEC van [REDACTED] zou het toejuichen wanneer dit in striktere richtlijnen wordt vastgelegd.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**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
AVD [REDACTED] 20171630
Bijlagen
2

Datum 2 mei 2017
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 2 mei 2017. Het gaat om uw project "Development of nieuw ruminant vaccines". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD [REDACTED] 20171630. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

2 mei 2017

Aanvraagnummer:

AVD [REDACTED] 20171630

Datum:
2 mei 2017
Aanvraagnummer:
AVD [REDACTED] 20171630

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: [REDACTED]
Naam instelling of organisatie: [REDACTED]
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: [REDACTED]
Straat en huisnummer: [REDACTED]
Postbus: [REDACTED]
Postcode en plaats: [REDACTED]
IBAN: [REDACTED]
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: [REDACTED]

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

Datum:
2 mei 2017
Aanvraagnummer:
AVD [REDACTED] 20171630

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

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

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 september 2017
Geplande einddatum: 1 september 2022
Titel project: Development of nieuw ruminant vaccines
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling en registratie van nieuwe vaccins tegen ziekten bij herkauwers
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.684,-
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:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

[REDACTED]

Datum:

2 mei 2017

Datum:

2 mei 2017

Aanvraagnummer:

AVD [REDACTED] 20171630



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**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
AVD [redacted] 20171630
Bijlagen
2

Datum 2 mei 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 2 mei 2017
Vervaldatum: 1 juni 2017
Factuurnummer: 171630

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD [redacted] 20171630	€ 1.684,00

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



**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
AVD [REDACTED] 20171630

Datum 10 mei 2017
Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 2 mei 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of nieuw ruminant vaccines" met aanvraagnummer AVD [REDACTED] 20171630. 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 per infectie of -groep aangeven hoe vaak deze voorkomt en wat de impact van de infectie is op de dieren? Kunt u ook aangeven of er al vaccins aanwezig zijn tegen deze infectie en waarom het nodig is nieuwe vaccins te ontwikkelen?

Bij uw strategie mist een onderbouwing van de keuzemomenten. Het is niet helder wanneer welke keuze gemaakt wordt. Bijvoorbeeld, wat is al bekend van de vaccins die u in vivo wilt gaan testen, voordat u deze vaccins in een dierproef gaat testen. Wanneer besluit u een nieuw diermodel op te zetten of een bestaand diermodel te verbeteren? Wanneer besluit u niet verder te gaan met de ontwikkeling van een bepaald vaccin? Welke strategie zult u volgen voor optimalisatie van reeds bestaande vaccins en welke voor nieuw te ontwikkelen vaccins?

Kunt u aangeven om welke redenen de huisvesting van dieren in Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.3 zonder substraat zal zijn, welke afweging

wordt hierbij gemaakt?

Hoeveel dieren ondergaan in Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.3 matig ongerief vanwege herhaling van handelingen?

Kunt u voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.4 aangeven hoeveel dieren welk ongerief zullen ondergaan? Kunt u aangeven welke infectiemodellen zullen leiden tot ernstig ongerief? U noemt enkele voorbeelden, maar kunt u dit uitbreiden?

Kunt u voor Bijlagen 3.4.4.2 en 3.4.4.4 met wetenschappelijke argumentatie aangeven waarom mannelijke dieren niet gebruikt kunnen worden in het experiment? Ongerief als gevolg van individuele huisvesting is niet voldoende argumentatie. Als onvoldoende is onderbouwd waarom het gebruik van één geslacht nodig is, kan de CCD een voorwaarde opleggen dat beide geslachten in gelijke mate gebruikt moeten worden.

Kunt u de humane eindpunten in alle Bijlage Dierproeven beter beschrijven, inclusief ziektespecifieke humane eindpunten?

Hoeveel vaccins/ infecties verwacht u in totaal te onderzoeken? Is het voor alle onderzoeken nodig honden in te zetten, of slechts voor enkele infecties? Kunt u dan aangeven voor welke infecties dit geldt?

Kunt u dit verwerken in nieuwe Bijlagen Dierproeven en een nieuw Projectvoorstel?

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. 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 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.

Datum:

10 mei 2017

Aanvraagnummer:

AVD [REDACTED] 20171630

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

Datum:

10 mei 2017

Aanvraagnummer:

AVD [REDACTED] 20171630

Geachte CCD,

Bijgevoegd zijn de antwoorden op gestelde vragen vanuit CCD n.a.v. brief 10 mei 2017. Uw referentie is: Aanvraagnummer ADV [REDACTED] 20171630 m.b.t Project: Development of new ruminant vaccines.

In groen zijn de antwoorden weergegeven. Naar aanleiding van deze vragen zijn ook de documenten Project proposal, Bijlagen beschrijving dierproeven en de NTS aangepast. Ook hierin zijn de aanpassingen met groene tekst weergegeven.

We hopen u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben. Indien er nog vragen zijn, dan vernemen wij deze graag.

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Geachte [REDACTED]

Op 2 mei 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of new ruminant vaccines" met aanvraagnummer AVD [REDACTED] 20171630. 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.

Onduidelijkheden

Vraag:

Kunt u per infectie of -groep aangeven hoe vaak deze voorkomt en wat de impact van de infectie is op de dieren? Kunt u ook aangeven of er al vaccins aanwezig zijn tegen deze infectie en waarom het nodig is nieuwe vaccins te ontwikkelen?

Antwoord:

Dit vaccine development project richt zich enkel op ziektes, die een beduidende impact op de herkauwer (rund, schaap, geit) industrie hebben (dierenwelzijn, productieverlies of behandelingskosten) en / of impact op humane gezondheid (zoönoses en reductie in het gebruik van antibiotica). Over het algemeen zal er alleen gewerkt worden aan ziektes met hoge incidentie in de (Europese) runderpopulatie of aan exotische ziektes, die een bedreiging voor de Europese runderpopulatie vormen.

In d eproject proposal onder het kopje "Diseases within the Ruminant Vaccine Development Project" (3.1. Background) is hierover uitleg toegevoegd, tevens is voor de specifieke ziektes, indien van toepassing, informatie over incidentie, impact en / of beschikbaarheid en noodzaak voor vaccins toegevoegd.

Vraag:

Bij uw strategie mist een onderbouwing van de keuzemomenten. Het is niet helder wanneer welke keuze gemaakt wordt. Bijvoorbeeld, wat is al bekend van de vaccins die u in vivo wilt gaan testen, voordat u deze vaccins in een dierproef gaat testen. Wanneer besluit u een nieuw diermodel op te zetten of een bestaand diermodel te verbeteren? Wanneer besluit u niet verder te gaan met de ontwikkeling van een bepaald vaccin? Welke strategie zult u volgen voor optimalisatie van reeds bestaande vaccins en welke voor nieuw te ontwikkelen vaccins?

Antwoord:

Zoals reeds in project proposal bij 3.4.3. aangegeven, zullen enkel de vaccin kandidaten in

de developmentfase onderzocht worden, van wie het op basis van het in de research fase bepaalde veiligheids- en werkzaamheidsprofiel aannemelijk is dat deze ook de developmentfase met success zullen doorlopen.

Ter verduidelijking wordt deze informatie ook in 3.4.1. nog een keer toegevoegd; *'Due to the complexity of vaccination-challenge studies in ruminants, only the most promising vaccine candidates for which the safety and efficacy data obtained during the research phase indicate a high probability of success are approved for further development. Selection criteria comprise the growth characteristics, immunological properties determined in vitro, safety and efficacy data obtained from other vaccines (ruminants and non ruminants).'*

Opzetten of verbeteren van diermodellen, vindt in de research fase plaats en wordt daarom in deze aanvraag niet verder behandeld.

Verder is bij 3.4.3. een zin toegevoegd om uit te leggen, wanneer voor het optimaliseren van een bestaand of het ontwikkelen van een nieuw vaccin gekozen wordt: *'If the company markets already a vaccine against the specific disease, an evaluation will be made, whether that vaccine can be updated, which in most cases is the preferred situation because less studies are required, or a new vaccine candidate needs to be further developed. Only vaccine candidates for which the safety and efficacy data obtained during the research phase indicate a high probability of success are approved for further development'*.

Vraag:

Kunt u aangeven om welke redenen de huisvesting van dieren in Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.3 zonder substraat zal zijn, welke afweging wordt hierbij gemaakt?

Antwoord:

Bij [REDACTED] infectiemodellen is het noodzakelijk, de faeces schoon te verzamelen, om deze visueel goed te kunnen beoordelen en bij voorbeeld de droge stof en / of de totale hoeveelheid faeces te kunnen bepalen. In dit type studies kan er daarom geen substraat aangeboden worden. Tekst in Bijlage Beschrijving Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.2. als volgt aangepast:

'In a few cases [REDACTED] model), it is necessary to use no bedding because of scientific reasons'.

Vraag:

Hoeveel dieren ondergaan in Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.3 matig ongerief vanwege herhaling van handelingen?

Antwoord:

Bij de beoordeling van het ongerief vanwege herhaling van handelingen werd voor de meeste procedures in eerste instantie een te strenge classificatie toegepast: Het herhaaldelijk nemen van [REDACTED] of meer [REDACTED] toepassen van de volgende procedures: meten van de lichaamstemperatuur, gewicht, nemen van urine, faeces, colostrum/melk of het bemonsteren van mucosale oppervlaktes [REDACTED] [REDACTED] werd als matig ongerief beoordeeld. Aangezien het niet-invasieve handelingen betreft, is het te rechtvaardigen, het ongerief ter gevolge van herhaaldelijke toepassing van deze procedures als mild te beoordelen.

Ongerief ten gevolge van herhaaldelijke [REDACTED] en [REDACTED] [REDACTED] is echter wel als matig te beschouwen. Deze procedures worden enkel bij [REDACTED] infectiemodellen toegepast.

In de betreffende tabel in bijlage 3.4.4.1. waarin aangegeven wordt, hoeveel dieren welke ongerief zullen ondervinden zal worden aangegeven, hoeveel dieren (%) matige ongerief ter gevolge van de herhaalde procedures ondervinden.

In de betreffende tabel in bijlage 3.4.4.3. waarin aangegeven wordt, hoeveel dieren welke ongerief zullen ondervinden zal worden aangegeven, hoeveel dieren (%) matige ongerief ter gevolge van de herhaalde procedures ondervinden. Bij de tabellen voor infectie

modellen waar deze procedures niet toegepast zullen worden, wordt de voetnoot ⁴²:
Although discomfort of disease is mild, overall study discomfort will be moderate as a result of repeated sampling” verwijderd.

Onder Punt I is de tekst als volgt aangepast:

Measurement of body temperatures and body weight, sampling urine, faeces, colostrum/milk, sampling on different (mucosal) surfaces

as well as and pregnancy check are part of normal farm practice/veterinary care and will induce only mild discomfort. 'If sampling or are repeated the discomfort is considered to be moderate'.

De verdeling van dieren over de verschillende ongeriefscores in de NTS zal ook worden aangepast.

Vraag:

Kunt u voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.4 aangeven hoeveel dieren welk ongerief zullen ondergaan? Kunt u aangeven welke infectiemodellen zullen leiden tot ernstig ongerief? U noemt enkele voorbeelden, maar kunt u dit uitbreiden?

Antwoord:

Naar aanleiding van uw vraag realiseren we ons, dat de tekst mogelijk misleidend is. Er zijn infectie modellen die tot ernstig ongerief leiden echter verwachten we gedurende de komende 5 jaar geen van deze modellen toe te passen. We verwachten dat niet meer dan 25% van de dieren matig ongerief zal ondervinden, ten gevolge van de handelingen of de infectie.

De tekst is als volgt aangepast:

'Discomfort will be mild ($\geq 75\%$) to moderate ($\leq 25\%$) depending on the number of sampling points, type of biotechnical procedure and whether the challenge infection causes disease in the model animal'.

Vraag:

Kunt u voor Bijlagen 3.4.4.2 en 3.4.4.4 met wetenschappelijke argumentatie aangeven waarom mannelijke dieren niet gebruikt kunnen worden in het experiment? Ongerief als gevolg van individuele huisvesting is niet voldoende argumentatie. Als onvoldoende is onderbouwd waarom het gebruik van één geslacht nodig is, kan de CCD een voorwaarde opleggen dat beide geslachten in gelijke mate gebruikt moeten worden.

Antwoord:

Bij de in bijlagen 3.4.4.2 en 3.4.4.4 beschreven experimenten en met name in het geval van de potency testen is standaardisatie van uitgesproken belang. Bij gebruik van dieren van beide geslachten wordt een additionele variabele in de proefopzet toegevoegd, wat onvermijdelijk tot een grotere variabiliteit in de resultaten zal leiden. Om de zelfde mate aan betrouwbaarheid van de resultaten te waarborgen zou het aantal dieren dat per experiment nodig is verhoogd moeten worden. Gebruik van alleen vrouwelijke dieren leidt tot het totaal laagst mogelijk aantal dieren.

Vraag:

Kunt u de humane eindpunten in alle Bijlage Dierproeven beter beschrijven, inclusief ziektespecifieke humane eindpunten?

Antwoord:

Onderstaande informatie is toegevoegd in alle bijlagen:

General humane endpoints are applicable to all animals, irrespectively of the type of experiment.

General Humane Endpoints:

- *The animal experiences more than minor additional discomfort as a consequence of conditions resulting in long term or non-reversible inability to eat and or drink autonomously, fast or long lasting loss of weight, diseases or conditions that cause severe pain, suffering or discomfort such as bone fractions, force unnatural positioning and / or movements, open wounds or abscesses.*
- *Scientific endpoints: The target of the study reached / all planned samplings have been performed*
- *(Reliable and useful) results cannot be reached for reasons unrelated to the study*

Onderstaande informatie is toegevoegd in alle bijlagen betreffende infectiestudies:

Specific humane endpoints after infection with bovine pathogens

- *In general, disease specific clinical signs (for example ██████████ ██████████ do not normally lead to humane endpoints, but they may affect the general health of the animal (i.e. high fever, dullness, anorexia) leading to humane endpoints if*
 - *severe general clinical signs last for at least 2 days or the body temperature drops rapidly*
 - *the animal is unable to stand up and eat/dring actively for more than 1 day*
- *In the reproductive infection models, calving or abortion are humane endpoints.*

Vraag

Hoeveel vaccins/ infecties verwacht u in totaal te onderzoeken?

Antwoord

We verwachten gedurende de komende 5 jaar met ██████████ pathogenen development studies te verrichten (in vele gevallen zal een vaccin antigenen van meerdere pathogenen bevatten).

Zin toegevoegd in de project proposal onder kopje 3.4. *"It is expected that ██████████ pathogens will be investigated within this project"*

Vraag:

Is het voor alle onderzoeken nodig honden in te zetten, of slechts voor enkele infecties? Kunt u dan aangeven voor welke infecties dit geldt?

Antwoord:

Het is zeker niet nodig om voor alle onderzoeken honden in te zetten, alleen maar in de uitzonderlijke gevallen van infecties bij herkauwers, waarbij de hond een gastheer is. Zoals de naam al suggereert is dit het geval bij ██████████.

Toegevoegd in bijlage 3.4.4.4.: *Required for exceptional ruminant pathogens for which dogs are an alternative host, such as ██████████*

Geachte CCD,

Bijgevoegd zijn de antwoorden op gestelde vragen vanuit CCD n.a.v. brief 6 juni 2017.

Uw referentie is: Aanvraagnummer [REDACTED]
[REDACTED] en AVD [REDACTED] 20171630 (Development of new ruminant vaccines).

In paars zijn de antwoorden weergegeven. Naar aanleiding van deze vragen zijn ook de documenten Bijlagen beschrijving dierproeven aangepast. Ook hierin zijn de aanpassingen met parse tekst weergegeven.

We hopen u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben. Indien er nog vragen zijn, dan vernemen wij deze graag.

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Sent: dinsdag 6 juni 2017 16:51

To: [REDACTED]

Cc: [REDACTED]

Subject: RE: Aanhouden [REDACTED] en AVD [REDACTED] 20171630

Geachte [REDACTED]

In aanvulling op de eerder gestelde vragen, hebben wij nog enkele vragen over aanvragen [REDACTED] en AVD [REDACTED] 20171630.

[REDACTED] *dieren:*

In Bijlage Dierproeven [REDACTED] en in Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.3 van aanvraag AVD [REDACTED] 20171630 worden ook [REDACTED] dieren en [REDACTED] genoemd. In de Wet op de dierproeven staat dat deze wet ook van toepassing is op [REDACTED] van zoogdieren [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
te ondervinden.

Zijn de [REDACTED] dieren meegenomen in de [REDACTED]
Kunt u een inschatting maken om hoeveel [REDACTED] het zal gaan, per Bijlage Dierproeven? Is hierbij ook rekening gehouden met het ongerief van de [REDACTED] dieren?

Indien de [REDACTED] dieren niet meegenomen zijn in de aantallen, kunt u dan nieuwe Bijlagen Dierproeven sturen, waarin deze aantallen zijn verwerkt? Anders kunt u de overige vragen (aantal dieren en ongerief) beantwoorden zonder nieuwe Bijlagen Dierproeven. –

De aantallen en het ongerief waren al meegenomen, echter stonden de [REDACTED] dieren als “cattle / sheep <6 maanden” vernoemd bij de [REDACTED] modellen. Dit is in de nieuwe Bijlage Dierproeven [REDACTED] en Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 en 3.4.4.3 van aanvraag AVD [REDACTED] 20171630 aangepast. De betreffende aantallen zijn nu in de regel “reproductive model” weergegeven.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**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
[REDACTED] 20171630
Bijlagen
1

13 JULI 2017

Datum 12 juli 2017
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 2 mei 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of new ruminant vaccines" met aanvraagnummer AVT [REDACTED] 20171630. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 23 mei en 9 juni 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betrof meer achtergrondinformatie over de infecties, onderbouwing van de keuzemomenten, de reden van afwijkende huisvesting, het te verwachten ongerief van de dieren, onderbouwing van het gebruik van vrouwelijke dieren, betere beschrijving van de humane eindpunten, het totaal aantal te onderzoeken vaccins, het aantal nakomelingen dat gebruikt wordt in het project, het ontbreken van bedding in sommige studies, het aantal dieren dat een challenge zal ondergaan en meer informatie over studies ten behoeve van de niet Europese markt.

Beslissing

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

De algemene voorwaarde(n) zijn opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

Er is gevraagd om wetenschappelijk te onderbouwen waarom niet beide geslachten gebruikt kunnen worden. Uw antwoord hierop is niet voldoende onderbouwd, daarom moeten voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 en 3.4.4.4 beide geslachten in evenredige aantallen gebruikt worden. Testen voor toelating buiten de Europese markt waarbij de eisen hiervoor strenger zijn

dan de Europese Farmacopee, mogen enkel uitgevoerd worden na het indienen van een wijziging en de goedkeuring daarop.

Datum:
12 juli 2017
Aanvraagnummer:
[REDACTED] 20171630

U kunt met uw project "Development of new ruminant vaccines" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 september 2017 tot en met 31 augustus 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een vergunning een looptijd van maximaal 5 jaar kan hebben.

[REDACTED]
vaccins te [REDACTED]
[REDACTED]

Voor het vervoer van jonge of drachtige dieren wordt Bijlage I, Hoofdstuk 1 van de Europese Transportverordening (EG nr. 1/2005) in acht genomen. Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Beoordeling achteraf

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

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie [REDACTED] [REDACTED] gevoegd. Dit advies is opgesteld op 2 mei 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

In aanvulling op het DEC-advies stelt de CCD voorwaarden. De voorwaarden staan in de vergunning beschreven. Voor het overige nemen wij het advies van de DEC over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

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

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

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt

tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Datum:
12 juli 2017
Aanvraagnummer:
AVD [REDACTED] 0171630

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:

[REDACTED]
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: [REDACTED]
Adres: [REDACTED]
Postcode en plaats: [REDACTED]
Deelnemersnummer: [REDACTED]

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 september 2017 tot en met 31 augustus 2022, voor het project "Development of new ruminant vaccines" met aanvraagnummer AVI [REDACTED] 20171630, volgens advies van Dierexperimentencommissie MSD Animal Health. Hierbij is afgeweken van het DEC-advies. Er worden aanvullende voorwaarde(n) gesteld. Beide geslachten moeten worden gebruikt in Bijlage 3.4.4.2 en 3.4.4.4 en testen voor toelating buiten de Europese markt zijn niet toegestaan indien hiervoor meer dieren nodig zijn of er sprake is van meer ongerief dan de Europese Farmacopee.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 2 mei 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 23 mei 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 23 mei 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 2 mei 2017, ontvangen op 2 mei 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 23 mei en 9 juni 2017

Aanvraagnummer:
AVL [REDACTED] 20171630

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Development: Safety studies in ruminants				Runderen: [REDACTED] kalveren < 6 maanden; [REDACTED] volwassen dieren Schapen: [REDACTED] lammeren < 6 maanden; [REDACTED] volwassen dieren Geiten: [REDACTED] lammeren < 6 maanden; [REDACTED] volwassen dieren
	Runderen (Bos taurus) /	[REDACTED]	[REDACTED] % Matig [REDACTED] % Licht	
	Schapen (Ovis aries) /	[REDACTED]	Licht	
	Geiten (Capra aegagrus hircus) /	[REDACTED]	Licht	
3.4.4.2 Development: Safety studies in non-target animals				
	Konijnen (Oryctolagus cuniculus) /	[REDACTED]	Matig	
	Muizen (Mus musculus) /	[REDACTED]	Matig	
	Ratten (Rattus norvegicus) /	[REDACTED]	Matig	
	Kippen /	[REDACTED]	Matig	
	Varkens (Sus scrofa domesticus) /	[REDACTED]	Matig	

Aanvraagnummer:
AVI [redacted] 20171630

	Honden (<i>Canis familiaris</i>) / [redacted]	[redacted]	Matig	
3.4.4.3 Development: Efficacy studies in ruminants				Runderen: [redacted] kalveren <6 maanden; [redacted] volwassen dieren Schapen: [redacted] lammeren <6 maanden; [redacted] volwassen dieren Geiten: [redacted] lammeren < 6 maanden; [redacted] volwassen dieren
	Runderen (<i>Bos taurus</i>) / [redacted]	[redacted]	[redacted] % Ernstig [redacted] % Matig [redacted] % Licht	
	Schapen (<i>Ovis aries</i>) / [redacted]	[redacted]	[redacted] % Ernstig [redacted] % Matig [redacted] % Licht	
	Geiten (<i>Capra aegagrus hircus</i>) / [redacted]	[redacted]	[redacted] % Ernstig [redacted] % Matig [redacted] % Licht	
3.4.4.4 Development: In vivo potency testing of vaccine batches				
	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) / [redacted]	[redacted]	[redacted] % Matig [redacted] % Licht	

Aanvraagnummer:
AVD [REDACTED] 20171630

	Muizen (<i>Mus musculus</i>) /	[REDACTED]	[REDACTED] % Matig [REDACTED] % Licht	
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) /	[REDACTED]	[REDACTED] % Matig [REDACTED] % Licht	
	Cavia's (<i>Cavia porcellus</i>) /	[REDACTED]	[REDACTED] % Matig [REDACTED] % Licht	
	Kippen /	[REDACTED]	[REDACTED] % Matig [REDACTED] % Licht	

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 december 2022 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk soort vaccin tegen welke aandoening in welk type dierproef met wijze van uitvoering in welke diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 31 januari door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Aanvraagnummer:

AVD [REDACTED] 20171630

Wanneer u overtuigend en onbetwistbaar kan aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kunt u deze informatie buiten de rapportage houden.

Mannelijke en vrouwelijke dieren moeten in evenredige aantallen gebruikt worden in Bijlagen Dierproeven 3.4.4.2 en 3.4.4.4, tenzij het onderzoek naar [REDACTED]. Indien gedurende het project blijkt dat er geslachts-specifieke effecten zijn, kunt u deze informatie als wijziging rapporteren aan de CCD. Deze informatie kan voor de CCD aanleiding zijn om bovenstaande voorwaarde van gelijk gebruik van beide geslachten te wijzigen of in te trekken.

Indien voor toelating tot landen buiten de Europese markt er meer dieren, meer ongerief of op andere wijze uitgebreider getest moet worden dan de Europese Farmacopee, moet in een wijziging worden aangegeven wat hierbij anders wordt uitgevoerd ten opzichte van de Europese regelgeving en waarom dit noodzakelijk is (welk land, welke voorschriften). Onderzoek strenger dan de Europese regelgeving mag dan ook alleen uitgevoerd worden na het indienen van een wijziging en de goedkeuring daarop.



Aanvraagnummer:
AVD [REDACTED] 20171630

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:

AVD [REDACTED] 20171630

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.

Levensloofdossier

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