

	Inventaris Wob-verzoek W17-17								
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	Documenten 20172726	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x		
2	Projectvoorstel			x					
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven			x					
5	DEC-advies				x		x		
6	Ontvangstbevestiging				x		x		
7	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x		
8	Reactie verzoek aanvulling				x		x		
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x		

2726



Centrale Commissie Dierproeven

1.

25 JUL 2017

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

- 1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.
- ☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 32600
☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
- Naam instelling of organisatie PD ALT / Intravacc
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde
KvK-nummer
- 1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.
- Straat en huisnummer Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 450
Postcode en plaats 3720 AL Bilthoven
IBAN NL74INGB0705003612
Tenaamstelling van het rekeningnummer PD ALT
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters
Functie Wetenschappelijk medewerker
Afdeling
Telefoonnummer
E-mailadres
- ☒ Dhr. ☐ Mw.
- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters
Functie
Afdeling
Telefoonnummer
E-mailadres
- ☐ Dhr. ☐ Mw.

- 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 - 10 - 2017
- Einddatum 1 - 10 - 2022
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Bepalen van de werkzaamheid van vaccins in het kader van Europese Vrijgifte door de overheid
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC ALT
- Postadres Postbus 450 (kamer D5.31), 3720 AL Bilthoven
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 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
- ☒

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

Bilthoven

Datum

24 - 7 - 2017

Handtekening



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Geneesmiddelen worden door fabrikanten geproduceerd en getest conform een goedgekeurd registratiedossier (ook 'marketing authorisation file' genoemd). Voor vaccins geldt er hiernaast de verplichting tot 'vrijgifte van vaccins door de overheid'. Hieronder wordt verstaan de beslissing van een nationaal controle laboratorium (Official Medicines Control Laboratory (OMCL)) dat een charge van een immunologisch geneesmiddel voldoet aan de eisen die in het registratiedossier en de Europese Farmacopee zijn vastgelegd. Vaccins mogen door fabrikanten niet worden geleverd voordat de partij door de overheid is vrijgegeven (Regeling Geneesmiddelenwet Hoofdstuk 6).

Conform artikel 114 van Directive 2001/83/EC en amendement Directive 2004/27/EC is er wederzijdse erkenning van deze vrijgifte binnen alle EU/EEA lidstaten (en andere landen die een formele overeenkomst hebben) die vrijgifte voor dat product voorschrijven. In de praktijk is de vrijgifte voor de Nederlandse markt hierdoor een vrijgifte voor de Europese markt. Binnen Europa wordt dit Official Control Authority Batch Release (OCABR) genoemd.

Binnen het Europese netwerk van OMCL's is afgesproken welke (van de in het registratiedossier opgenomen) testen het meest indicatief zijn voor veiligheid en/of werkzaamheid van de partij. Deze testen dienen herhaald te worden door het OMCL. Dit is vastgelegd in product-specifieke OCABR richtlijnen (te vinden op de EDQM-website). Voor dit projectvoorstel is in het bijzonder "Official Control Authority Batch Release Of Diphtheria and Tetanus Vaccine (Adsorbed)" (PA/PH/OMCL (11) 113 DEF) van toepassing. Naast de testen die herhaald worden door het OMCL, worden ook de resultaten van de testen uitgevoerd door de fabrikant en de belangrijkste parameters uit het productieproces van de fabrikant getoetst aan het registratiedossier. Onze organisatie is het OMCL van Nederland.

Dierproeven worden alleen opgenomen in de OCABR richtlijnen wanneer de dierproef tot de belangrijkste indicatoren voor werkzaamheid of veiligheid van een vaccin behoort. Dit betreft voornamelijk de vaccins waar werkzame bestanddelen niet voldoende gekarakteriseerd zijn en een *in vitro* alternatief niet voorhanden is. Voor de partijen die onze organisatie vrijgeeft vallen alleen difterie tetanus polio (DTP) vaccin en tetanusvaccin in deze categorie.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het doel van Europese vrijgifte van vaccins is om alleen partijen vaccins toe te laten tot de markt die voldoen aan de eisen. Voor zover het dierproeven betreft betekent dit, dat het doel is om te bevestigen dat de geproduceerde partijen difterie tetanus polio (DTP) en tetanusvaccin voldoen aan de werkzaamheidseisen die het registratiedossier en de Europese Farmacopee aan deze producten stellen. Voor het aantonen van de werkzaamheid van deze difterie- en/of tetanustoxoïd bevattende vaccins is geen geaccepteerd *in vitro* alternatief aanwezig.

Het project is haalbaar, omdat het al sinds 1999 succesvol uitgevoerd wordt.

3.3 Belang

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

Vaccins worden in het kader van de volksgezondheid gegeven aan groepen gezonde mensen, veelal op voorspraak van en georganiseerd door de nationale overheid (rijksvaccinatieprogramma). Een substantieel deel van het rijksvaccinatieprogramma betreft kwetsbare individuen, zoals kinderen. Dit geeft aan dat er een aanzienlijk maatschappelijk belang is in de borging van kwaliteit (samengesteld uit werkzaamheid en veiligheid) van vaccins. Verder is de productiewijze van vaccins inherent variabel. Dit geldt ook voor de biologische testen die gebruikt worden om werkzaamheid en/of veiligheid te demonstreren. Om deze redenen is er in de wet een extra (overheids)controle opgenomen die voor de

meeste overige geneesmiddelen niet geldt. Het maatschappelijk belang is dat er alleen vaccins tot de markt worden toegelaten die veilig en werkzaam zijn.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Wanneer een fabrikant een partij DTP- of tetanusvaccin instuurt naar het OMCL dient deze beoordeeld te worden. Hiervoor worden de details van productie en testen door de fabrikant gecontroleerd en wordt voor iedere geproduceerde final bulk een werkzaamheidstest van de tetanuscomponent DTP- en tetanusvaccin) en de difteriecomponent (DTP-vaccin) uitgevoerd. Voor de werkzaamheid van de difterie- en tetanuscomponent in DTP vaccin is een 3R reductieschema ingevoerd, waardoor niet elke, maar één op de vier bulken (met een minimum van een per jaar) op werkzaamheid getest hoeft te worden. Een dergelijk 3R reductieschema is fabrikant- en product-specifiek en mag door een OMCL aangevraagd worden wanneer er sprake is van bewezen consistentie in testresultaten en productie. Veelal wordt de eerst aangeboden bulk ingezet omdat niet duidelijk is of er nog andere bulken zullen volgen in dat jaar. De werkzaamheidstesten voor de difterie- en tetanuscomponenten worden uitgevoerd conform de Europese Farmacopee (resp. 2.7.6 en 2.7.8) en het registratiedossier van de vaccins.

Zowel de bepaling van de werkzaamheid voor de tetanuscomponent als de difteriecomponent zijn één type dierproef, die voor wat betreft dierexperimentele handelingen niet van elkaar verschillen: het zijn serologische testen in muizen, waar de antiserum respons die een vaccin opwekt wordt vergeleken met de respons die een referentievaccin opwekt.

Binnen dit type dierproeven zijn er wel minimale verschillen: zo worden er verschillende immunisatiedoses en groepsgroottes gehanteerd, geoptimaliseerd voor de te testen component in het te testen vaccin. Ook de uiteindelijke *in vitro* serologische bepaling verschilt tussen de difterie- en de tetanusbepaling, maar meet beide de functionaliteit van de opgewekte antilichamen: tetanus toxine binding inhibitie (ToBI) voor tetanus en de bescherming van vero-cellen tegen difterie toxine voor difterie.

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

Een werkzaamheidstest voor difterie- en tetanuscomponent dient uitgevoerd te worden voor DTP vaccin (met inachtneming van het bij 3.4.1. genoemde 3R reductieschema), bij tetanusvaccin dient een werkzaamheidstest voor de tetanuscomponent uitgevoerd te worden.

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

Zie 3.4.2 Er is geen sprake van mijlpalen of keuzemomenten, tenzij een test niet voldoet aan de gestelde validiteitscriteria of een partij vaccins niet voldoet aan de specificaties. In deze situaties behoort de keuze voor herhaling van de test tot de mogelijkheden.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Serologische bepaling werkzaamheid DTP en Tetanus vaccins
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	32600				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Intravacc				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>1</td><td>Serologische bepaling werkzaamheid DTP en Tetanus vaccins</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Serologische bepaling werkzaamheid DTP en Tetanus vaccins
Volgnummer	Type dierproef					
1	Serologische bepaling werkzaamheid DTP en Tetanus vaccins					

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

De keuze voor de experimentele aanpak voor deze wettelijke taak ligt vast in de Europese Farmacopee, het registratiedossier van de betreffende vaccins en de richtlijnen van het Europese netwerk van rijkscontrole laboratoria.

Vaccins hebben tot doel een immuunrespons op te wekken in mensen. Dat een vaccin hiertoe in staat is, is vastgesteld in klinische studies die zijn vastgelegd in het registratiedossier. In dit registratiedossier is ook vastgelegd hoe dit vaccin geproduceerd en hoe de kwaliteit ervan bewaakt wordt. Alleen partijen vaccins die voldoen aan de eisen uit het registratiedossier en de Europese Farmacopee worden geacht consistent te zijn met de partijen uit de klinische studies en mogen op de markt worden gebracht.

Als correlaat met de klinische werkzaamheid bij mensen van difterie en tetanus toxoïde bevattende vaccins zijn een werkzaamheidstesten opgenomen in de Europese Farmacopee (monografie 2.7.6 en 2.7.8) en het registratiedossier. De geregistreerde werkzaamheidstest wordt uitgevoerd in muizen. Het betreffen serologische bepalingen op sera van muizen die geïmmuniseerd zijn met Difterie-Tetanus-Polio (DTP) of Tetanusvaccin of een referentievaccin. De antisera titers van de muizen die met het te testen vaccin zijn geïmmuniseerd worden vergeleken met de titers die door het referentievaccin worden opgewekt. Voor DTP vaccin wordt hiervoor een parallelle lijn analyse uitgevoerd, voor tetanusvaccin een limiet test. Voor beide producten zijn specificaties in het registratiedossier en de Europese Farmacopee vastgelegd, wanneer een vaccin voldoet aan de specificaties kan deze worden vrijgegeven voor de Europese markt.

In de tabel bij B is te zien welke dierproeven worden uitgevoerd, hoe deze zijn opgebouwd en welke aantallen dieren (maximaal) zijn voorzien.

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

Muizen worden gerandomiseerd. Per groep wordt er één dosis van het te testen vaccin of referentievaccin ingespoten. Na een incubatie periode worden de dieren onder algehele narcose gebracht en verbloed. Uit het gewonnen bloed wordt serum gewonnen en hiervan wordt de titer bepaald tegen de onderzochte vaccin component.

De handelwijze ligt vast in de Europese Farmacopee (monografie 2.7.6 en 2.7.8).

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

Deze testen worden al sinds 1999 routinematig uitgevoerd, in eerste instantie waren de groepsaantallen en -groottes ingegeven door de validatie van de vaccin producent. Overwegingen om het aantal dieren terug te brengen zijn ingegeven door her-analyses van historische data. Hierbij wordt steeds gekeken naar de mogelijkheid om én een valide test te verkrijgen én vast te stellen of een partij aan de specificaties voldoet. In geval van een invalide test, of een partij vaccins die niet aan de specificaties lijkt te voldoen, moet namelijk een hertest worden uitgevoerd. Naast dat dit leidt tot extra gebruik van proefdieren, levert het ook een extra vertraging op waarmee de partijen vaccins toegang krijgen tot de Europese markt (geschatte vertraging minimaal 3 maanden). Hieruit voortkomende tekorten voor de Nederlandse markt en voor het Rijksvaccinatieprogramma zijn niet denkbeeldig.

Middels heranalyse van dierproeven die in het verleden zijn uitgevoerd is gesimuleerd wat het effect zou zijn geweest van reductie in het aantal proefdiergroepen en het aantal dieren per groep. Hierop zijn zowel het aantal groepen als het aantal dieren per groep teruggebracht tot het minimum dat in het verleden haalbaar bleek. Power analyses zijn voor dit type onderzoek niet mogelijk, omdat de einduitslag afkomstig is uit parallelle lijn analyse waarmee referentie en te testen vaccin worden vergeleken. Verder zijn de onderliggende serologische data geen continue, maar discrete variabelen, hetgeen veelgebruikte statistiek niet werkbaar maakt.

Het aantal dieren dat benodigd is dus uit historische data bekend. De Europese Farmacopee (monografie 2.7.6 voor difterie en 2.7.8 voor tetanus) geeft alleen aan dat "een voldoende aantal dieren gebruikt moet worden om aan de validiteitseisen te voldoen". Aan deze eis wordt nu met een minimaal aantal dieren voldaan.

B. De dieren

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

Diersoort: muizen

Herkomst: uit een geregistreerde fok of afleveringsbedrijf

Geschatte aantallen:

Het aantal dieren is afhankelijk van het aantal vaccins dat in de periode wordt aangeboden. In berekeningen wordt de bovenkant van het geschatte aantal aangehouden. Het totaal aantal geschatte dieren is 936 muizen, opgebouwd op de onderstaande wijze.

Vaccin	Opzet dierproef	Aantal groepen	Groeps-grootte	Aantal dieren/test	Aantal testen	Aantal dieren
DTP	Difterie multi dilution					
	Tetanus multi dilution					
Tetanusvaccin	Tetanus single dilution					
	Tetanus multi dilution					
TOTAAL						

Toelichting DTP vaccin

- Voor één final bulk DTP vaccin wordt één werkzaamheidstest ingezet voor de difteriecomponent en één werkzaamheidstest voor de tetanus component.

- Geschatte aantal te testen final bulken voor DTP vaccin: [REDACTED].
- Voor de difterie en tetanus werkzaamheidstest worden voor het te testen vaccin en voor een referentiestandaard [REDACTED].
- Voor de difterie werkzaamheidstest is de groepsgrootte [REDACTED] voor de tetanus werkzaamheidstest [REDACTED].
- Bij geschatte aantal testen wordt rekening gehouden met het 3R reductieschema (zie sectie 2D) waardoor er slechts [REDACTED] per jaar wordt getest. De verwachting is dat er niet meer dan 4 [REDACTED] per jaar zullen worden aangeleverd.
- Hertesten zijn in het verleden niet nodig gebleken maar kunnen voor de loop van het project niet uitgesloten worden.

Toelichting tetanusvaccin

- Voor één final bulk tetanus vaccin wordt één single dilution werkzaamheidstest ingezet voor de tetanus component
- Geschatte aantal te testen final bulken voor tetanusvaccin: [REDACTED].
- In de single dilution assay wordt één verdunning van het te testen vaccin vergeleken met één verdunning van het referentievaccin.
- Als extra randomisatie wordt in de single dilution assay iedere verdunning ([REDACTED] [REDACTED]).
- In een single dilution assay wordt enkel getoetst of de te testen partij aan de minimale specificaties voldoet. Door de single dilution opzet is het niet mogelijk de werkzaamheid van het vaccin te kwantificeren.
- Wanneer de werkzaamheid niet voldoet in de single dilution assay moet een multi dilution assay worden ingezet om tot een kwantitatieve uitslag te komen.
- Voor de multi dilution tetanus werkzaamheidstest worden voor het te testen vaccin en voor de referentiestandaard [REDACTED].
- Hertesten en multi dilution assays zijn in het verleden niet nodig gebleken maar kunnen voor de loop van het project niet uitgesloten worden.

Geslacht:

De werkzaamheidstesten worden uitgevoerd met 1 sexe per test, waarbij de disbalans tussen het gebruik van beide sexes geminimaliseerd is.

De reden om één sexe te gebruiken is, dat beide testen zijn gevalideerd met één geslacht per test en zo ook altijd zijn uitgevoerd. Op basis van deze historische testen zijn de groepsgroottes teruggebracht tot het empirisch minimum. Overgang op gelijk gebruik van beide sexes zou gevalideerd moeten worden, omdat dit consequenties kan hebben op de spreiding binnen groepen en daarmee op de einduitslag. Een dergelijke validatie zal veel extra gebruik van proefdieren betekenen (zie onder).

De volgende maatregelen worden genomen om te komen tot een minimale disbalans in het gebruik van de sexes:

- Voor iedere partij DTP moet zowel een difterie als een tetanus werkzaamheidstest gebeuren. Hierdoor worden er tegelijkertijd [REDACTED] van het ene geslacht in de tetanus test en [REDACTED] van het andere geslacht in de difterie test gebruikt; een minimaal verschil.
- Door afwisselend de difterie en tetanustest met mannetjes en de andere met vrouwtjes in te zetten wordt het totaal aantal dieren nog evenwichtiger verdeeld (over de loop van het project)
- Voor tetanus vaccin worden slechts [REDACTED] test gebruikt, hier valt geen combinatie te maken. Wel kunnen ook hier de testen afwisselend met mannetjes en vrouwtjes worden ingezet, zodat het gebruik over de loop van het project evenwichtig is.
- Wanneer de fabrikant van DTP en tetanusvaccin het gelijk gebruik van beide sexes valideert, kunnen de hierdoor verkregen sera ook door het controle laboratorium gebruikt worden voor de validatie. Wanneer dat gedurende de loop van het project (succesvol) gebeurt, zal overgegaan worden op een gelijk gebruik van beide sexes in iedere test.

Ter illustratie van het benodigde aantal dieren voor methodevalidatie: validatie van gebruik van beide sexes zou inhouden dat in minimaal 3 testen (per type test) de groepsgrootte met 50% verhoogd moet worden door dieren van het andere geslacht toe te voegen. Hierna zou gekeken moeten worden op basis van de gesimuleerde 50-50% verdeling van de geslachten tot dezelfde conclusie was gekomen als op basis van de 100% van hetzelfde geslacht. Hierna is er niet eens de garantie dat gelijk gebruik van beide sexes mogelijk is. De validatie zou leiden tot een toename in het geschatte aantal gebruikte dieren:

- tetanuscomponent (single-dilution): [REDACTED]
- tetanuscomponent (multi-dilution): 3 [REDACTED]
- difteriecomponent 3 testen * 8 groepen * 4 dieren = 96 extra dieren

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☒ Nee, ga door met vraag D.

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

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

☒ Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging:

Voor de werkzaamheidstesten van difterie en tetanus in vaccins is geen geaccepteerd alternatief beschikbaar. Zowel registratiedossier als de Europese Farmacopee (monografieën 2.7.6 en 2.7.8) bieden geen alternatieven. Onze organisatie is wel actief in een consortium dat zich toelegt op het ontwikkelen van alternatieve testen en vooral op een alternatieve systematiek voor het garanderen van de kwaliteit van vaccins zonder dierproeven (zogenaamde "consistency approach").

Wanneer deze of andere initiatieven succesvol zijn, zal hier binnen het project Europese vrijgifte opvolging aan worden gegeven.

Vermindering:

Europese vrijgifte is een wettelijk systeem dat gebaseerd is op wederzijdse erkenning. Een partij vaccins die door een Europese lidstaat wordt vrijgegeven, mag niet meer door een andere lidstaat worden getest. Hierdoor is herhaaldelijk testen van partijen beëindigd.

Zoals aangegeven onder 2A zijn op verschillende momenten initiatieven geweest om te komen tot vermindering van het gebruikte aantal dieren per proef. Oorspronkelijk werden er voor beide testen op DTP [REDACTED] per groep gehanteerd, dit is teruggebracht naar [REDACTED] per groep voor tetanus en [REDACTED] per groep voor difterie. Verdere vermindering is op het moment niet mogelijk maar wordt gedurende de loop van het project niet uitgesloten.

Hiernaast is voor DTP het totale aantal dierproeven dat wordt uitgevoerd in het kader van Europese vrijgifte teruggebracht doordat er voor dit vaccin een 3R reductieschema is. Een 3R reductieschema kan aangevraagd worden bij het netwerk van rijkscontrole laboratoria als er vertrouwen is in de kwaliteit van betreffende vaccin en test (uitslag). Verder dient ook de consistentie in productie en de correlatie van resultaten van controlelaboratorium met de fabrikant gemonitord te worden. Door dit 3R reductieschema hoeft maar [REDACTED] getest te worden (met een minimum van een per jaar). De grootte van de vermindering hangt dus samen met de hoeveelheid final bulken die de fabrikant maakt. De afgelopen jaren wordt er gemiddeld [REDACTED] per jaar aangeboden en is de gerealiseerde vermindering door het reductieschema dus beperkt.

Voor tetanus vaccin wordt een single dilution assay gebruikt (zie ook Europese Farmacopee monografie 2.7.8). Hierdoor wordt er slechts één verdunning per vaccin ingezet hetgeen proefdieren bespaart ten opzichte van een multi dilution assay ().

Verfijning:

De serologische testen zijn een verfijning ten opzichte van de klassieke "(lethal) challenge" testen. Hierbij werd immunogeniteit van de vaccins vastgesteld door de dieren bloot te stellen aan een (dodelijke) hoeveelheid difterie of tetanus toxine. De mate waarin een vaccin deze sterfte kan voorkomen is een maat voor de werkzaamheid van een vaccin. Door invoering van serologische testen is het lijden veroorzaakt door handelingen (eenmalige injectie, geen merkbaar leed door vaccinatie, groepsgewijze huisvesting zonder beperkingen, verbloeding onder volledige anesthesie) minimaal.

Aangezien het lijden van de dieren in de huidige opzet zeer beperkt is, is verdere verfijning niet mogelijk.

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

De dieren worden tijdens de duur van het experiment dagelijks in de gaten gehouden. Als er een dier (onverwacht) ziek wordt zal het dier vroegtijdig uit het experiment gehaald worden om onnodig lijden te voorkomen. Dit valt echter niet te verwachten.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

In het kader van Europese vrijgifte van vaccins is vrijgifte erkend binnen de Europa en is herhaling van deze overheidscontrole formeel uitgesloten. Doordat er openheid is binnen de vrijgevendende rijkscontrole laboratoria is duidelijk dat herhaling ook in de praktijk niet gebeurt.

Opgemerkt moet worden dat de Geneesmiddelenwet een nadrukkelijke controle van vaccins door de overheid voorschrijft. De test van het rijkscontrolelaboratorium is dus technisch gezien een herhaling van de test van de fabrikant, maar dient wettelijk als een controle van de testuitslag van deze fabrikant.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Mogelijke hinder door injectie op plek van inspuiten.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Injectie van het vaccin.

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

Niet van toepassing

J. Humane eindpunten

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

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht, veroorzaakt door mogelijke hinder op plek van de injectie (zie I).

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee

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

De resultaten van de dierproef worden bepaald met serologie. De dieren worden aan het eind van de proef verbloed, waarbij de benodigde hoeveelheid bloed dusdanig is, dat de dood van de proefdieren onvermijdelijk is.

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

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

☒ Ja

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de 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: **Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus Vaccins**
3. Titel van de NTS: **Bepalen van de werkzaamheid van vaccins in het kader van Europese Vrijgifte door de overheid**
4. Type aanvraag:
 - ☐ **nieuwe aanvraag projectvergunning**
 - ☐ wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC ALt**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]@intravacc.nl
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ☐ ontvangen door DEC: **21-06-2017**
 - ☐ aanvraag compleet
 - ☐ in vergadering besproken: **06-07-2017**
 - ☐ anderszins behandeld
 - ☐ termijnonderbreking(en) van / tot **06-07-2017/10-07-2017**
20-7-2017 / 20-7-2017
 - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - ☐ aanpassing aanvraag
 - ☐ advies aan CCD: **24-07-2017**
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De IvD heeft de totstandkoming van deze projectaanvraag begeleid en kan met de projectaanvraag instemmen.
8. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum: **06-07-2017**
 - Plaats: **Bilthoven**
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **7**
 - Aanwezige (namens) aanvrager: **projectleider**
 - Gestelde vraag / vragen:
Aanvrager is verzocht om de context van de aanvraag ten behoeve van de DEC nader toe te lichten.
 - Verstrekt(e) antwoord(en):

Aanvrager heeft een heldere presentatie gehouden en na afloop enkele informatieve vragen beantwoord.

- Het horen van de aanvrager heeft **niet** geleid tot aanpassing van de aanvraag.
- Naar aanleiding van het horen van de aanvrager zijn onderstaande vragen schriftelijk gesteld (punt A9).

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: **06-07-2017**

Het projectvoorstel is helder omschreven. De DEC heeft slechts enkele opmerkingen:

1. De titel van het project is "Europese vrijgifte van vaccins", maar het gaat eigenlijk specifiek om difterie- en tetanusvaccins. Is het nog een idee om deze vaccins specifiek in de titel op te nemen?
2. Uit de presentatie bleek dat uw organisatie het controle laboratorium (OMCL) is. Uit de tekst valt dit niet op maken. Kan de tekst zo aangepast worden, dat dit wel duidelijk wordt?
3. De DEC adviseert om in het projectvoorstel onder punt 3.2 (Doel), laatste zin toe te voegen dat het project " ... sinds 1999 *met succes* wordt uitgevoerd".
4. De DEC mist in de NTS onder de 3V's, dat met het oog op reductie slechts 1 op de 4 batches getest hoeft te worden en dat door de afspraken binnen het OMCL netwerk, één vaccin partij maar in één controle lab getest hoeft te worden, waarna de partij door de andere Europese landen geaccepteerd wordt en de diertest in deze landen niet herhaald hoeft te worden.

- Datum antwoord: **10-07-2017**

- Verstrekt(e) antwoord(en):

Ad 1. De titel is aangepast tot: "Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins", ook het type dierproef (3.4.4 en Bijlage Beschrijving Dierproeven) is aangepast tot "Serologische bepaling werkzaamheid DTP en Tetanus vaccins".

Ad 2. In het projectvoorstel is bij "3.1 Achtergrond" als laatste zin van de 3e alinea de zin "Onze organisatie is het OMCL van Nederland" opgenomen.

Ad 3. Suggestie overgenomen.

Ad 4. Aan 4.2 van de NTS zijn nu de volgende twee punten toegevoegd, waarvan het eerste nu ook in de Bijlage Beschrijving Dierproeven is opgenomen in sectie D:

- "Europese vrijgifte is een wettelijk systeem dat gebaseerd is op wederzijdse erkenning. Een partij vaccins die door een Europese lidstaat wordt vrijgegeven, mag niet meer door een andere lidstaat worden getest. Hierdoor is herhaaldelijk testen van partijen beëindigd."

- "Voor het DTP vaccin wordt, door aanwezigheid van een goedgekeurd 3R reductie schema, [REDACTED] (met een minimum van 1 per jaar)"

Aan 4.3 van de NTS is nu toegevoegd: "Verder zijn de gebruikte (serologische) methodes verfijningen van de klassieke zgn. (lethal) challenge methodes."

- Datum: **20-07-2017**

De antwoorden en de aangepaste documenten zijn beoordeeld tijdens de schriftelijke ronde van de DEC van juli 2017. Naar aanleiding hiervan heeft de DEC nog één suggestie, nl. om de NTS bij punt 4.3 aan te passen. Hier wordt nl. gevraagd om de keus van het diersoort te verklaren en deze verklaring staat niet in de tekst. Verder is de zin "Verder zijn de gebruikte (serologische) methodes verfijningen van de klassieke zgn. (lethal) challenge methodes." niet echt lekentaal; de DEC stelt voor om deze zin eruit halen.

- Datum: **20-07-2017**

- Verstrekt(e) antwoord(en):

De zin bij 4,3 is verwijderd en de volgende zin opgenomen:

"De werkzaamheidsonderzoeken worden uitgevoerd in muizen, omdat deze diersoort opgenomen is in de registratiedossiers van de DTP en tetanus vaccins."

- **De antwoorden zijn akkoord bevonden door de DEC.**
- De antwoorden hebben **wel** geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een **nieuwe aanvraag**
3. De DEC is competent om over dit project te adviseren.
4. Er is geen betrokkenheid van DEC-leden bij deze projectaanvraag, waardoor onafhankelijkheid en onpartijdigheid zijn gewaarborgd.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Deze aanvraag heeft een helder omschreven doelstelling en het is duidelijk hoe de verschillende onderdelen binnen het project met elkaar samenhangen en kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling. De opzet komt goed overeen met voorbeeld 4B uit de handreiking 'Invulling definitie project' van de CCD. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondervinden.
2. Voor zover de DEC ALT weet is er geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proeven beschreven in dit projectvoorstel in de weg zou kunnen staan.
3. De in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie (Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie) sluit aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is om te bevestigen dat de geproduceerde partijen difterie tetanus polio (DTP) en tetanusvaccin voldoen aan de werkzaamheidseisen die het registratiedossier en de Europese Farmacopee aan deze producten stellen. Na productie wordt door producenten voor elke partij vaccin de werkzaamheid bepaald met behulp van de diersmodellen beschreven in het registratiedossier van het vaccin. Daarnaast geldt de verplichting tot 'vrijgifte van vaccins door de overheid'. Hieronder valt een controle door een nationaal controle laboratorium (Official Medicines Control Laboratory (OMCL)) om te bevestigen dat een vaccin partij voldoet aan de eisen die in het registratiedossier en de Europese Farmacopee zijn vastgelegd. Voor sommige vaccins bestaat er de eis dat de diertest ook uitgevoerd wordt door een OMCL om op een onafhankelijke manier te bevestigen dat de partij voldoet aan de gestelde eisen. Voor de in dit project beschreven vaccins –difterie en tetanus – geldt dat van elk vaccin één partij per jaar gecontroleerd wordt op werkzaamheid.

Indien de vaccins voldoen aan de gestelde eisen, kunnen deze toegelaten worden voor vaccinatie. Daarmee wordt met dit project een bijdrage geleverd aan het waarborgen van de volksgezondheid (het uiteindelijke doel).

De DEC is van mening dat er een heldere relatie is tussen het directe en het uiteindelijke doel en dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.

5. De belangrijkste belanghebbenden binnen dit onderzoek zijn de proefdieren, de onderzoekers en de burgers/de samenleving. De integriteit van de dieren zal worden aangetast, de dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en de dieren kunnen licht ongerief ondervinden als gevolg van de vaccinatie. Na afloop van het experiment zullen de dieren onder anesthesie worden gedood voor het verkrijgen van het bloed. Het bloed wordt gebruikt om de immunologische reacties van de dieren te bepalen. Voor de onderzoekers is het slechts beperkt van belang om dit onderzoek te kunnen doen. In de afweging behoren de belangen van individuele onderzoekers, naar het oordeel van de DEC, ook geen rol te spelen. Voor de burgers/de samenleving is het van belang, dat de overheid onafhankelijk toezicht houdt op de werkzaamheid van geproduceerde vaccins.
6. De aanvrager geeft niet aan onbedoelde negatieve effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen redenen om aan te nemen dat die er wel zullen zijn.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van dit instituut en de betrokken bedrijven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvragers hebben jarenlange ervaring met het testen en vrijgeven van vaccins. De DEC is dan ook van mening dat de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende is om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van dierproeven.
8. De doelstelling van het project is helder uiteengezet en de voorgestelde experimenten sluiten hier goed bij aan. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet en dat jarenlange ervaring voldoende garandeert dat deze experimentele aanpak zal leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
10. De huisvesting en verzorging van de dieren zijn conform de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.
11. De aanvragers hebben het cumulatief ongerief van de muizen geschat op licht. Het ongerief dat de muizen ondervinden wordt veroorzaakt door de vaccinatie en de anesthesie voor de euthanasie. De muizen ondervinden mogelijk licht ongerief van de injectie. Naar mening van de DEC is het cumulatieve ongerief, licht, als gevolg van de dierproeven juist ingeschat en geclassificeerd.
12. De integriteit van de muizen wordt in beperkte mate aangetast door de beperking van vrijheid en natuurlijk gedrag.
13. Op basis van ervaring, voorzien de aanvragers dat er zich geen omstandigheden voor zullen doen, waarbij het toepassen van humane eindpunten noodzakelijk is. De DEC is van mening dat dit een juiste inschatting is.

3V's

14. Alhoewel er gewerkt wordt met (en aan) *in vitro* methoden, is een levend/intact dier noodzakelijk om immunologische responsen te bepalen en daarmee de werkzaamheid van het vaccin te controleren. De DEC is van mening er op dit moment geen geaccepteerde alternatieven voorhanden zijn. De aanvragende instelling is echter nauw betrokken bij het verder ontwikkelen van alternatieven op het Europese platform. en zou in die hoedanigheid actief moeten zijn in het implementeren van *in vitro* methoden waar dat mogelijk is. Het projectvoorstel betreft het testen van de werkzaamheid van DT-IPV en T vaccins [REDACTED] voor de [REDACTED]. Deze situatie leent zich in de optiek van de DEC bij uitstek om als OMCL in samenwerking met de producent te bestuderen of actieve implementatie van reeds bestaande en nu nog in ontwikkeling zijnde *in vitro* methoden voldoende garanties kunnen gaan bieden om het dierexperimenteel onderzoek op zo kort mogelijke termijn te vervangen. Het is de inschatting van de DEC dat op dat punt in de komende vijf jaar belangrijke stappen gezet zouden kunnen worden.
15. De onderzoekers hebben verschillende initiatieven ontplooid om te komen tot vermindering van het gebruikte aantal dieren per proef. Oorspronkelijk werden er voor beide testen voor zowel difterie als tetanus [REDACTED] dieren per groep gehanteerd, dit is op grond van achteraf uitgevoerde berekeningen met de resultaten van voorgaande proeven (empirisch) teruggebracht naar [REDACTED] dieren per groep voor tetanus en [REDACTED] per groep voor difterie. Daarnaast wordt er een reductie schema toegepast waardoor maar [REDACTED] partijen getest hoeft te worden. Voor tetanus vaccin wordt een single dilution assay gebruikt (zie ook Europese Farmacopee monografie 2.7.8). Hierdoor wordt er slechts één verdunning per vaccin ingezet hetgeen proefdieren bespaart ten opzichte van een multi dilution assay [REDACTED] [REDACTED]). Ook zorgt het Europe vrijgifte systeem ervoor dat wanneer een partij door één OMCL gecontroleerd is deze partij ook geaccepteerd wordt in de andere aangesloten lidstaten. Hiermee wordt voorkomen dat de partij opnieuw getest moet worden. De onderzoekers geven aan dat verdere vermindering op dit moment niet mogelijk is, maar gedurende de loop van het project niet uitgesloten wordt. De DEC is van mening dat het maximaal aantal te gebruiken dieren realistisch ingeschat is op basis van ervaring uit het verleden en dat het een reële inschatting is voor de aankomende jaren en dat het proportioneel is ten opzichte van de opzet en de doorlooptijd van het project.
16. Het project is in overeenstemming met de vereisten van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Op basis van de jarenlange ervaring valt niet te verwachten dat de dieren meer dan licht ongerief zullen ondervinden van de vaccinatie en/of de anesthesie voor de euthanasie. De DEC is dan ook van mening, dat de beschreven experimentele opzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.
17. Het betreft routinematige controle van vaccins t.b.v. de uitvoering van wettelijk verplicht vrijgifte van vaccins. De test van het Rijkscontrolelaboratorium zou als een herhaling gezien kunnen worden van de test van de producent, maar is wettelijk verplicht als controle van de testuitslag van deze fabrikanten. Het is overigens niet zo dat het OMCL alle dierproeven van de producent opnieuw doet. Het betreft uitsluitend de test die het meest relevant wordt geacht met het oog op het vrijgeven van het vaccin.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De aanvrager zal gebruik maken van één geslacht per test. De aanvrager geeft hiervoor de volgende onderbouwing: "De reden om slechts een sexe te gebruiken is dat beide testen zijn gevalideerd met één geslacht per test en zo ook altijd zijn uitgevoerd. Op basis van deze historische testen zijn de groepsgroottes teruggebracht tot het empirisch minimum (zie C15). Overgang op gelijk gebruik van beide sexes zou gevalideerd moeten worden, omdat dit consequenties kan hebben voor de spreiding binnen groepen en daarmee voor de einduitslag. Een dergelijke validatie zal veel extra gebruik van proefdieren betekenen." (Ongeveer 30%). Weliswaar wordt één geslacht per test gebruikt, maar in de praktijk zullen afwisselend testen met mannelijke en vrouwelijke dieren gedaan worden (afhankelijk van wat de fokker op voorraad heeft). Hiermee wordt het gebruik van beide geslachten gegarandeerd en een fokoverschot zoveel mogelijk voorkomen. De DEC meent dat het opnieuw valideren van de test met beide geslachten een onnodige toename van het aantal dieren met zich meebrengt. De DEC is dan ook van mening dat de aanvrager in voldoende mate onderbouwd heeft waarom gekozen is voor het gebruik van één geslacht per test.
19. De dieren zullen worden gedood met een dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Doding is noodzakelijk om het bloed te verkrijgen waarin parameters gemeten worden die indicatief zijn voor de immunologische responsen geïnduceerd door de vaccins.
20. Er worden in deze projectaanvraag geen niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren gedood om niet-wetenschappelijke redenen.

NTS

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

D. Ethische afweging

1. Rechtvaardigt het belang van het verkrijgen van de onafhankelijke extra bevestiging dat de geproduceerde partijen difterie- en tetanusvaccin voldoen aan de werkzaamheidseisen die het registratiedossier en de Europese Farmacopee aan deze producten stellen (directe doel) en daarmee een bijdrage kunnen leveren aan het waarborgen van de volksgezondheid (uiteindelijke doel), het ongerief dat de dieren zullen ondervinden en de integriteits-aantasting van de dieren?
2. De integriteit en het welzijn van de dieren worden in dit project in lichte mate aangetast (zie C9 tot C20). Daar staat tegenover dat dit project bijdraagt aan het garanderen van de werkzaamheid van de vaccins en aan het vergroten van het vertrouwen van de burgers/de samenleving in werkzame vaccins en aan het waarborgen van de volksgezondheid. Dit dient zowel een groot economisch belang als een groot volksgezondheidsbelang. De DEC kent daar veel gewicht aan toe.
3. De DEC is overtuigd van het belang om te bevestigen dat de geproduceerde partijen difterie- en tetanusvaccin voldoen aan de werkzaamheidseisen die het registratiedossier en de Europese Farmacopee aan deze producten stellen (directe doel) en het kunnen waarborgen van de volksgezondheid (uiteindelijke doel), en vindt dat de kennis en kunde van de aanvragers het aannemelijk maakt dat deze doelstellingen behaald worden binnen de looptijd van het project. De DEC is tevens van mening dat de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er thans geen alternatieven voorhanden zijn, dat het aantal dieren realistisch is ingeschat en dat het project in overeenstemming is met de vereisten voor verfijning van dierproeven.

Alles afgewogen mag geconcludeerd worden dat het belang van de doelstellingen en de haalbaarheid van het project, het lichte ongerief dat de dieren ondervinden als gevolg van vaccinatie en de anesthesie en de geringe aantasting van de integriteit van deze dieren, kunnen rechtvaardigen. Aan de eis, dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is unaniem tot stand gekomen.
3. Het volgende punt is naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies. De DEC acht het van belang dit te signaleren.

De aanvragende instelling is nauw betrokken bij het verder ontwikkelen van alternatieven voor de onderhavige wettelijk verplichte dierexperimenten op het Europese platform en zou in die hoedanigheid actief moeten zijn in het implementeren van in vitro methoden waar dat mogelijk is. Dit projectvoorstel betreft het testen van de werkzaamheid van DT-IPV en T vaccins van [REDACTED] voor [REDACTED] (toelating van de vaccins op de markt in andere Europese landen en wederzijdse acceptatie van testen, spelen derhalve geen rol). Deze situatie leent zich in de optiek van de DEC bij uitstek om [REDACTED] in samenwerking met de producent te bestuderen of actieve implementatie van reeds bestaande en nu nog in ontwikkeling zijnde in vitro methoden voldoende garanties kunnen gaan bieden om het dierexperimenteel onderzoek op zo kort mogelijke termijn te vervangen. Het is de inschatting van de DEC dat op dat punt in de komende vijf jaar belangrijke en zelfs beslissende stappen gezet zouden moeten kunnen worden.

De DEC wil er wel nadrukkelijk nog eens op wijzen dat er op dit moment geen geaccepteerde alternatieven zijn voor de testen waarvoor vergunning wordt gevraagd.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Institute for Translational Vaccinology

Postbus 450

3720 AL BILTHOVEN



**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
AVD3260020172726

Bijlagen

2

Datum 25 juli 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 24 juli 2017. Het gaat om uw project "Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD3260020172726. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Datum:

25 juli 2017

Aanvraagnummer:

AVD3260020172726

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
25 juli 2017
Aanvraagnummer:
AVD3260020172726

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 32600
Naam instelling of organisatie: Institute for Translational Vaccinology
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
Straat en huisnummer: Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
Postbus: 450
Postcode en plaats: 3720 AL BILTHOVEN
IBAN: NL741NGB0705003612
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: PD ALT

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

Datum:
25 juli 2017
Aanvraagnummer:
AVD3260020172726

Gegevens gemachtigde

Naam: [REDACTED]
Postbus: 450
Postcode en plaats: 3720 AL BILTHOVEN

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 oktober 2017
Geplande einddatum: 1 oktober 2022
Titel project: Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins
Titel niet-technische samenvatting: Bepalen van de werkzaamheid van vaccins in het kader van Europese Vrijgifte door de overheid
Naam DEC: DEC ALT
Postadres DEC: Postbus 450 [REDACTED] 3720 AL Bilthoven
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.035,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Bilthoven
Datum: 24 juli 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Institute for Translational Vaccinology

Postbus 450

3720 AL BILTHOVEN



**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
AVD3260020172726

Bijlagen

2

Datum 25 juli 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 25 juli 2017

Vervaldatum: 24 augustus 2017

Factuurnummer: 172726

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD3260020172726	€ 1.035,00

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

Institute for Translational Vaccinology

Postbus 450

3720 AL BILTHOVEN



**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

AVD3260020172726

Datum 11 augustus 2017

Betreft Aanvulling aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 24 juli 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins" met aanvraagnummer AVD3260020172726. 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

U beschrijft dat u de testen zult uitvoeren volgens de Europese Pharmacopee, en u gebruikt hiervoor een model wat minder ongerief met zich meebrengt. Wij juichen dit uiteraard toe. Echter, deze assay wordt in de EP beschreven voor cavia's, niet voor muizen. Kunt u uitleggen waarom u deze assay niet in cavia's uitvoert en bevestigen dat de assay in muizen door de regulatoire instanties ook wordt geaccepteerd?

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. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Datum:

11 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD3260020172726

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



Melding bijlagen

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

1 Uw Gegevens

Naam instelling: Institute for Translational Vaccinology

Adres:

Postcode en plaats:

Aanvraagnummer: AVD3260020172726

2 Bijlagen

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

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

Datum:

11 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD3260020172726

3 Ondertekening

Naam:

Datum: - -

Handtekening:

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

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

Instantie voor Dierenwelzijn (IvD ALT)
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9

Postbus 450
3720 AL Bilthoven

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Bilthoven, 21 augustus 2017

Betreft: **Antwoord op vraag CCD inzake project AVD3260020172726**

Geachte leden CCD,

In uw brief van 11 augustus jl. verzoekt u om extra informatie inzake projectaanvraag AVD3260020172726.

Uw vraag luidde als volgt:

Onduidelijkheden

U beschrijft dat u de testen zult uitvoeren volgens de Europese Pharmacopee, en u gebruikt hiervoor een model wat minder ongerief met zich meebrengt. Wij juichen dit uiteraard toe. Echter, deze assay wordt in de EP beschreven voor cavia's, niet voor muizen. Kunt u uitleggen waarom u deze assay niet in cavia's uitvoert en bevestigen dat de assay in muizen door de regulatoire instanties ook wordt geaccepteerd?

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

De projectleider van deze projectaanvraag heeft uw vraag als volgt beantwoord:

“Het klopt dat de EP voorschrijft dat deze testen uitgevoerd worden met cavia's. Voor geneesmiddelen (en dus ook voor vaccins) is het registratiedossier leidend. Wanneer er in de productie of testen afgeweken wordt van de EP, moet dat door de registratieautoriteiten (voor deze vaccins: het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) goedgekeurd worden. Voor zowel DTP als Tetanus Vaccin is in de (goedgekeurde) registratiedossiers de muis vastgelegd als proefdier in de tetanus en difterie werkzaamheidstesten, en niet de cavia. Er is dus geen twijfel dat de regulatoire instanties de keuze voor de muis (in plaats van de cavia) in deze assays accepteren.

Aangezien wij als rijkscontrole laboratorium toezicht houden op de vaccinfabrikant (en toetsen of productie en testen voldoen aan het registratie dossier), gebruiken wij ook de muis.”

Wij hopen dat uw vraag hiermee voldoende is beantwoord.

Met vriendelijk groet,

_____,



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Institute for Translational Vaccinology

Postbus 450

3720 AL BILTHOVEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

centraalcommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

Info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD3260020172726

Bijlagen

1

Datum 12 september 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 24 juli 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins" met aanvraagnummer AVD3260020172726. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 22 augustus 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. In antwoord op onze vraag heeft u verhelderd dat de studie in muizen is vastgelegd in de goedgekeurde registratiedossiers.

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.

U kunt met uw project "Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een aanvraag een maximale looptijd van 5 jaar kan hebben.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie DEC ALt gevoegd. Dit advies is opgesteld op 24 juli 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Datum:
12 september 2017
Aanvraagnummer:
AVD3260020172726

Bezwaar

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

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

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

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Institute for Translational Vaccinology

Adres: Postbus 450

Postcode en plaats: 3720 AL BILTHOVEN

Deelnemersnummer: 32600

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022, voor het project "Europese Vrijgifte van DTP en Tetanus vaccins" met aanvraagnummer AVD3260020172726, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC ALT. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Wetenschappelijk medewerker. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 24 juli 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 24 juli 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 24 juli 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 24 juli 2017, ontvangen op 26 juli 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 22 augustus 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Serologische bepaling werkzaamheid DTP en Tetanus vaccins				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>) /	936	Licht	

Voorwaarden

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

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

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning.

Aanvraagnummer:
AVD3260020172726

Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.



Aanvraagnummer:
AVD3260020172726

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:

AVD3260020172726

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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