



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproe
ven.nl

T 0900 2800028
ZBO-CCD@minez.nl

Onze referentie

CCD 2015-62

25 JUNI 2015

Datum

Betreft Wob-verzoek W15-04

Geachte 

In uw email van 4 mei 2015 heeft u met een beroep op de Wet openbaarheid van bestuur (hierna: Wob) informatie verzocht met betrekking tot vergunningaanvragen NTS 201553 Testen nieuwe vaccins op mogelijk schadelijke stoffen, NTS 201561 Bio-equivalentstudies markttoelating diergeneesmiddelen, NTS 201569 Endotheliale toxiciteit bijnierprecursors, hydrocortison en fludorcortison en NTS 201543 Onderzoek naar vismigratie door kunstwerken.

Op uw verzoek vind alle correspondentie plaats per email. De ontvangst van uw verzoek is schriftelijk bevestigd op 6 mei 2015. In deze brief is tevens de beslistermijn met vier weken verdaagd tot 30 juni 2015.

Opschorting

In de brief van 21 mei 2015 met kenmerk CCD 2015-61 is de beslistermijn met twee weken opgeschort vanwege het vragen van zienswijzen aan derden. De uiterste beslistermijn was daarmee 14 juli 2015.

Wettelijk kader

Uw verzoek valt deels onder de reikwijdte van de Wob.

Inventarisatie documenten

Op basis van uw verzoek zijn in totaal 45 documenten aangetroffen. Deze documenten zijn opgenomen in een inventarislijst, die als bijlage bij dit besluit is gevoegd. In dit besluit wordt verwezen naar de corresponderende nummers uit de inventarislijst, zodat per document duidelijk is wat is besloten.

Een document is dubbel opgenomen in de inventarisatie, dit wordt echter eenmaal verstrekt. Het betreft NTS 201553 document 12, dat identiek is aan document 11.

Zienswijzen

Er zijn derde belanghebbenden bij de openbaarmaking van de documenten, deze zijn in de gelegenheid gesteld hierover een zienswijze te geven.

Zienswijze NTS 201543

Vergunninghouder geeft aan dat de projectbeschrijvingen en bijbehorende bijlagen concurrentiegevoelige informatie bevatten. Openbaarmaking daarvan zou de concurrentiepositie van vergunninghouder, die het onderzoek in concurrentie uitvoert met andere advies en ingenieursbureaus, in hoge mate schaden.

Vanwege eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer en ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling van de bij de aangelegenheid betrokken natuurlijke personen of rechtspersonen danwel derden wil de adviserende DEC niet dat informatie over de DEC openbaar wordt.

Zienswijze NTS 201569

Vergunninghouder wil niet dat persoonlijke gegevens en locaties openbaar worden vanwege eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer en bescherming tegen dierenrechtenactivisme.

De adviserende DEC wil niet dat naam en locatie openbaar gemaakt worden vanwege bescherming tegen dierenrechtenactivisten.

Zienswijze NTS 201553

Vergunninghouder en adviserende DEC willen namen en contactgegevens van medewerkers alsmede locatiegegevens vanwege privacy en dieractivisme niet openbaar maken. Dat geldt ook voor andere gegevens die herleidbaar zijn tot medewerkers van betreffende organisaties.

Concurrentiegevoelige gegevens moeten verwijderd worden omdat ze inzicht geven in hoe het onderzoek uitvoert en daarmee de bedrijfsvoering van vergunninghouder. Ook in verband met publicatie en patentering in de toekomst moeten deze gegevens verwijderd worden. Deze gegevens zijn in vertrouwen aan de CCD medegedeeld, enkel in het kader van de aanvraag van een projectvergunning.

Zienswijze NTS 201561

Vergunninghouder geeft aan dat de projectbeschrijvingen en bijbehorende bijlagen concurrentiegevoelige en bedrijfsvertrouwelijke informatie bevatten, en mogen daarom niet openbaar gemaakt worden. Dat geldt ook voor de locatiegegevens, omdat daaruit eenvoudig is op te maken waar vergunninghouder gevestigd is en waar studies worden uitgevoerd.

De adviserende DEC wil niet dat naam en locatie openbaar gemaakt worden vanwege bescherming tegen dierenrechtenactivisten.

De zienswijzen heeft de CCD in haar belangenafweging meegenomen.

Besluit

De CCD heeft besloten een deel van de door u opgevraagde informatie niet openbaar te maken. De motivering vindt u in het onderdeel Overwegingen in dit besluit.

Reeds openbare documenten

Van iedere verleende vergunning wordt een niet-technische samenvatting op de website van de CCD gepubliceerd. Deze informatie is daarmee reeds openbaar.

Het betreft documenten NTS 201543 nummer 9, NTS 201553 nummer 13, NTS 201561 nummer 5 en NTS 201569 nummer 7.

De documenten NTS 201553 nummers 15 en 16 zijn voorschriften van de EP Europese Farmacopee. Deze voorschriften zijn reeds openbaar.

Overwegingen

Allereerst wil de CCD u wijzen op het volgende. Ingevolge artikel 3, vijfde lid, van de Wob, wordt een verzoek om informatie ingewilligd met inachtneming van het bepaalde in de artikelen 10 en 11.

Het recht op openbaarmaking op grond van de Wob dient uitsluitend het publieke belang van een goede en democratische bestuursvoering. Het komt iedere burger in gelijke mate toe. Daarom kan ten aanzien van de openbaarheid geen onderscheid worden gemaakt naar gelang de persoon of de bedoeling of belangen van de verzoeker. Bij de te verrichten belangenafweging worden dan ook betrokken het algemene belang bij openbaarmaking van de gevraagde informatie en de door de weigeringsgronden te beschermen belangen, maar niet het specifieke belang van de verzoeker.

Evenmin kent de Wob een beperkte vorm van openbaarmaking. Dit betekent dat openbaarmaking van de gevraagde documenten uitsluitend aan u op grond van de Wob niet mogelijk is. Indien de betreffende documenten aan u worden verstrekt, moet de CCD deze ook aan anderen geven indien zij daarom verzoeken. In dat licht vinden de onderstaande belangenafwegingen dan ook plaats.

Bedrijfs- en fabricagegegevens

Artikel 10, eerste lid, aanhef en onder c, van de Wob bepaalt dat het verstrekken van informatie achterwege blijft voor zover dit bedrijfs- en fabricagegegevens betreft, die door natuurlijke personen of rechtspersonen vertrouwelijk aan de overheid zijn medegedeeld.

In de documenten NTS 201543 met nummers 2, 3, 7 en 8 en NTS 201561 met nummers 2 en 3 staan bedrijfsgegevens en fabricagegegevens. Deze gegevens zijn vertrouwelijk aan de CCD meegedeeld in het kader van artikel 10a van de Wet op de dierproeven.

Uit bovengenoemde documenten kunnen wetenswaardigheden worden afgeleid met betrekking tot de technische bedrijfsvoering en het productieproces, de onderzoeksstrategie-, methoden en commerciële toepassing van de resultaten van het onderzoek. Met openbaarmaking krijgen ook concurrerende instellingen inzicht in deze gegevens, waardoor de concurrentiepositie van vergunninghouder wordt

aangetast. De toepassing van specifieke onderzoeksmethoden en -middelen is een zeer belangrijke factor in de keuze van opdrachtgevers voor betreffende vergunninghouder, die het onderzoek uitvoert in concurrentie met andere advies- en ingenieursbureaus. Deze informatie maakt de CCD daarom niet openbaar.

Voor alle bovengenoemde documenten geldt dat de vertrouwelijke en concurrentiegevoelige bedrijfs- en fabricagegegevens onlosmakelijk zijn verbonden en vervlochten met de resterende gegevens in de betreffende documenten. De CCD zal de documenten daarom in het geheel niet openbaar maken.

In het documenten NTS 201553 met nummers 9 staan bedrijfsgegevens en fabricagegegevens. Deze gegevens zijn vertrouwelijk aan de CCD meegedeeld in het kader van artikel 10a van de Wet op de dierproeven.

Uit dit document kunnen wetenswaardigheden worden afgeleid met betrekking tot de technische bedrijfsvoering en het productieproces, de onderzoeksmethode. Met openbaarmaking krijgen ook concurrerende instellingen inzicht in deze gegevens. Hierdoor komt publicatie door onderzoeker in gevaar en wordt het daarnaast onmogelijk een intellectueel eigendomsrecht als een patent te vestigen. Deze informatie maakt de CCD daarom niet openbaar

Overigens wordt het publiek wel degelijk geïnformeerd over het onderzoek, ^t zonder daarbij concurrentiegevoelige informatie prijs te geven. Dat gebeurt in de vorm van een niet technische samenvatting, die voor alle verleende projectvergunningen wordt gepubliceerd op de website van de CCD.

De eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer

Op grond van artikel 10, tweede lid, aanhef en onder e, van de Wob blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen het belang dat de persoonlijke levenssfeer wordt geëerbiedigd. In de documenten NTS 201561 nummers 1, 4 en 7, NTS 201569 nummers 1, 6 en 9, NTS 201543 nummers 1, 4, 6 en 11 en NTS 201553 met nummers 1, 6, 7, 8, 14 en 18 staan persoonsgegevens. De CCD is van oordeel dat t.a.v. deze gegevens het belang dat de persoonlijke levenssfeer wordt geëerbiedigd, zwaarder moet wegen dan het belang van openbaarheid. Personen die betrokken zijn bij het verrichten van dierproeven oefenen een maatschappelijke taak uit, en lopen het risico slachtoffer te worden van dierenrechtenactivisme¹. Dat geldt ook voor de medewerkers van de CCD. Daarom heb ik de persoonsgegevens verwijderd uit deze documenten.

Het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling

Op grond van artikel 10, tweede lid, aanhef en onder g, van de Wob blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen het belang van het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling van bij de aangelegenheid betrokken natuurlijke personen of rechtspersonen dan wel van derden.

¹ blz 14 MvT Wet op de dierproeven,

Herleidbaarheid

Integrale openbaarmaking van de door u opgevraagde gegevens leidt in dit geval tot onevenredige benadeling van de organisaties en de medewerkers waarop de gegevens betrekking hebben. In hierna te noemen documenten staat informatie die rechtstreeks of op zeer eenvoudige wijze te herleiden is naar de betrokken organisaties of personen. Het is niet uitgesloten dat openbaarmaking van deze gegevens vanuit dierenrechtenactivisme buitensporige reacties kan opleveren jegens deze organisaties of personen.

In verband met de zienswijze van de vergunninghouder en de adviserende DEC weegt de CCD voor de documenten NTS 201569 met nummers 1, 2, 3, 4, 6 en 9 en NTS 201561 met nummers 1, 4 en 7, NTS 201553 met nummers 2 t/m 11, 14 en 18 het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling zwaarder dan het belang van openbaarmaking. Daarom is uit de betreffende documenten alle informatie verwijderd waarmee deze organisaties of personen geïdentificeerd kunnen worden:

- Namen van natuurlijke personen, zoals onderzoekers en contactpersonen
- Namen van vergunninghouder en adviserende DEC
- Deelnemersnummer van de vergunninghouder
- Locatiegegevens als straatnaam, postcode, plaats maar ook de afdeling en het organisatieonderdeel wanneer deze door de naam of de specifieke unieke omschrijving direct te herleiden zijn tot de betreffende organisatie,
- Emailadressen, telefoonnummers en faxnummers die direct herleidbaar zijn tot personen of organisaties

Voorkomen van fraude

Wanneer de CCD handtekeningen van bestuurders openbaar maakt zijn deze eenvoudig te kopiëren. Het is niet uitgesloten dat kwaadwillenden deze handtekening gebruiken voor frauduleuze doeleinden. Het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling weegt de CCD hier zwaarder dan het belang van openbaarmaking. Daarom zijn uit alle vergunningen de handtekeningen van bestuurders verwijderd.

Concurrentiegevoelige informatie

De documenten NTS 201543 met nummers 2, 3, 7 en 8 en NTS 201561 met nummers 2 en 3 bevatten bedrijfsvertrouwelijke en concurrentiegevoelige informatie. Openbaarmaking daarvan zou concurrenten onevenredig bevoordelen, zij krijgen op eenvoudige wijze en zonder investeringen inzicht in bedrijfsvertrouwelijke en concurrentiegevoelige informatie. Vergunninghouder zou door openbaarmaking onevenredig benadeeld worden vanwege de aantasting van haar concurrentiepositie en daarmee samenhangende financiële schade.

Voor bovengenoemde bovengenoemde documenten weegt de CCD het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling en onevenredige bevoordeling zwaarder dan het belang van openbaarmaking.

Voor al deze documenten geldt dat de vertrouwelijke en concurrentiegevoelige gegevens onlosmakelijk zijn verbonden en vervlochten met de resterende

gegevens in de betreffende documenten. De documenten worden daarom in het geheel niet openbaar gemaakt.

Voor document NTS 201553 nummer 9 geldt dat de openbaarmaking van de daarin opgenomen concurrentiegevoelige informatie leidt tot ernstige imago- en financiële schade voor de onderzoeker. Deze is immers voor het verkrijgen of behouden van zijn autoriteit en goede naam op zijn vakgebied in zeer sterke mate afhankelijk van het als eerste bekendmaken van zijn ideeën en resultaten, bijvoorbeeld door publicatie in vooraanstaande vaktijdschriften.

Bovendien is het onmogelijk om op de ideeën, onderzoeksopzet, methoden, middelen, technieken en resultaten zoals die zijn beschreven in de documenten een intellectueel eigendomsrecht zoals een patent te vestigen als deze vertrouwelijke informatie reeds openbaar is. Het is aan de oorspronkelijke onderzoeker en vergunninghouder om te bepalen wanneer en op welke wijze hij publiceert over het onderzoek.

Voor bovengenoemd document weegt de CCD het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling en onevenredige bevoordeling zwaarder dan het belang van openbaarmaking.

Persoonlijke beleidsopvattingen in een stuk voor intern beraad

Artikel 11, eerste lid, van de Wob bepaalt dat in geval van een verzoek om informatie uit documenten, opgesteld ten behoeve van intern beraad, geen informatie wordt verstrekt over daarin opgenomen persoonlijke beleidsopvattingen.

Alle ambtelijke adviezen zijn opgesteld ten behoeve van intern beraad en bevatten persoonlijke beleidsopvattingen. Het betreft de documenten NTS 201543 nummer 10, NTS 201553 nummer 17, NTS 201561 nummer 6 en NTS 201569 nummer 8. De CCD verstrekt daarover geen informatie.

De CCD acht het niet in het belang van een goede en democratische bestuursvoering indien standpunten van ambtenaren zelfstandig worden betrokken in de publieke discussie. De CCD ziet dan ook geen aanleiding om met toepassing van artikel 11, tweede lid, van de Wob in niet tot personen herleidbare vorm informatie te verstrekken over deze persoonlijke beleidsopvattingen. De ambtelijke adviezen bevatten ook feitelijke informatie. Deze is echter zodanig verweven met de persoonlijke beleidsopvattingen dat die daar niet los van kan worden gezien. De CCD heeft daarom besloten alle ambtelijke adviezen geheel te weigeren.

Uitgestelde openbaarmaking

Aangezien naar verwachting belanghebbenden bezwaar hebben tegen de openbaarmaking van de informatie vindt de feitelijke openbaarmaking van de documenten niet eerder plaats, dan twee weken na dagtekening van deze beschikking, conform artikel 6, vijfde lid, van de Wob. Op deze wijze wordt aan deze belanghebbenden de mogelijkheid geboden om te proberen de openbaarmaking tegen te houden. Dit kan door het indienen van een

bezwaarschrift bij de CCD én door daarnaast bij de rechtbank te verzoeken om, bij wijze van voorlopige voorziening, het onderhavige besluit tot openbaarmaking te schorsen. Indien binnen twee weken na dagtekening van dit besluit een bezwaarschrift is ingediend en een verzoek om voorlopige voorziening is gedaan, wordt de uitspraak van de voorzieningenrechter afgewacht, voordat tot daadwerkelijke openbaarmaking wordt overgegaan.

De stukken die met dit besluit voor een ieder openbaar worden, zullen na afloop van de twee-weken termijn op www.centralecommissiedierproeven.nl worden geplaatst.

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven,
namens deze



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

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 onderwerp te vermelden. U vindt deze gegevens bovenaan 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.

Inventaris Wob-verzoek W15-04										
nr.	document	wordt verstrekt			weigeringsgronden			11.1		
		reeds openbaar	niet geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g			
	NTS 201543 Onderzoek naar visimigratie door kunstwerken									
1	Aanvraagformulier			X			X			
2	Projectvoorstel		X		X					
3	Bijlage beschrijving dierproeven		X		X					
4	DEC advies			X			X		X	
5	Niet-technische samenvatting				X					
6	Brief CCD aanhouden beoordeling			X				X		
7	Projectvoorstel - aangepast		X					X		
8	Bijlage beschrijving dierproeven - aangepast		X				X			
9	Niet-technische samenvatting - aangepast	X								
10	Ambtelijk advies		X							
11	Vergunning dd 20 april 2015			X				X		X

Inventaris Wob-verzoek W15-04		wordt verstrekt		weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS 201553 Testen nieuwe vaccins op mogelijk schadelijke stoffen							
1	Aanvraagformulier					x	x	
2	Projectvoorstel - oud			x			x	
3	Bijlage beschrijving dierproeven cavia's - oud						x	
4	Bijlage beschrijving dierproeven muizen - oud						x	
5	Niet technische samenvatting - oud						x	
6	Brief CCD 24 maart					x	x	
7	Bijlage bij brief 24 maart					x	x	
8	Brief aanvrager reactie op vragen CCD dd 27 maart 2015					x	x	
9	Projectvoorstel - nieuw				x		x	
10	Bijlage 1 beschrijving dierproeven - nieuw						x	
11	Bijlage 2 beschrijving dierproeven - nieuw						x	
12	zelfde document als nr. 11							
13	Niet technische samenvatting - nieuw	x						
14	DEC advies					x	x	
15	Bijlage EP	x						
16	Bijlage technical guide EP	x						
17	Ambtelijk advies		x					x
18	Vergunning dd 17 april 2015					x	x	

Inventaris Wob-verzoek W15-04											
nr.	document	wordt verstrekt			weigeringsgronden			10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels						
	NTS 201561 Bio-equivalentenstudies markttoelating diergeneesmiddelen										
1	Aanvraagformulier				x			x		x	
2	Projectvoorstel		x			x				x	
3	Bijlage beschrijving dierproeven		x			x				x	
4	DEC advies				x			x		x	
5	Niet-technische samenvatting	x									
6	Ambtelijk advies		x								x
7	Vergunning dd 21 april 2015							x		x	

Inventaris Wob-verzoek W15-04													
				wordt verstrekt						weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1				
	NTS 201569 Endotheliale toxiciteit bijnierprecursor, hydrocortison en fludorcortison												
1	Aanvraagformulier				X		X	X					
2	Projectvoorstel				X			X					
3	Bijlage 1 beschrijving dierproeven				X			X					
4	Niet technische samenvatting -oud				X			X					
5	DEC advies				X			X					
6	Email dd 8 april 2015				X			X	X				
7	Niet technische samenvatting -nieuw	X											
8	Ambtelijk advies		X										
9	Vergunning dd 22 april 2015				X		X	X					



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven *Administratieve gegevens*

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <input type="text" value=""/>	<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 Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde KvK-nummer	<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/>
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>	Straat en huisnummer Postbus Postcode en plaats IBAN Tenaamstelling van het rekeningnummer	<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/>
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres	<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres	<input type="text" value=""/> Research Scientist / Projectleider Research <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> 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 | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
- Nee

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|---------------------|
| Startdatum | 0 1 _ 0 9 _ 2 0 1 5 |
| Einddatum | 0 1 _ 0 9 _ 2 0 2 0 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Testen van nieuwe vaccins op mogelijke schadelijke stoffen
- 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 € 741,00 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- 2 x bijlage "beschrijving dierproeven"

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 1.6). De ondergetekende verklaart:

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

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening



Format 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.zbo-ccd.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.

Het doel ██████████ is het ontwikkelen van nieuwe of vernieuwde vaccins tot en met de eerste klinische studie. Het vaccinontwikkelingstraject bestaat uit meerdere fases.

I Ontwikkeling van vaccin concept

II Ontwikkelen productieproces

III Onderzoeken van werkzaamheid en eigenschappen

IV Productie volgens good manufacturing practice (GMP)

V Bevestigen veiligheid en werkzaamheid met in vivo en in vitro testen

VI Vrijgifte testen (in vitro en in vivo)

VII Fase I klinische studie in mensen

De in vivo testen in het huidige project vallen onder de vrijgifte testen (VI). Een vaccin dat geproduceerd is voor toepassing in mensen moet eerst vrijgegeven worden op basis van vrijgifte testen die de kwaliteit en zuiverheid van het vaccin onderzoeken. Een aantal vrijgifte testen zijn wettelijk voorgeschreven. Een van deze testen is de "General safety" of "Abnormal toxicity" test. In de afzonderlijke monografen voor de verschillende vaccins (voor parenterale toediening) kan worden teruggevonden of deze test gedaan moet worden en op welke manier.

Deze niet-specifieke veiligheidstest moet op elke nieuw geproduceerde batch uitgevoerd worden. Voor vaccins moet de test zowel in muizen als in cavia's uitgevoerd worden. De procedure voor deze test staat beschreven in de Europese Pharmacopeia (EP) (Ph. Eur. 2.6.9, zie bijlage).

Voor de meeste gevestigde vaccins is de test niet meer nodig. De test is niet meer nodig als de productie methode zodanig gevalideerd is dat als het product getest zou worden het zou voldoen aan de test voor abnormale toxiciteit. Hiermee wordt bedoeld dat de abnormale toxiciteits test minstens op de eerste (meestal 10) batches van een vaccin uitgevoerd moet worden, voordat de test weggelaten kan worden. Dit staat beschreven in de 'Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008" (Zie Bijlage, pagina 11 onder General Provisions)

██████████ zal met name nieuwe vaccins produceren en/of nieuwe productiemethode voor bestaande vaccins ontwikkelen. Volgens de huidige regelgeving zal dus op elke batch voor gebruik in mensen de abnormale toxiciteits test gedaan moeten worden.

██████████ zal drie tot vijf vaccin batches per jaar produceren voor klinische toepassing. Naar verwachting zullen in de komende 5 jaar maximaal 25 vaccin batches voor gebruik in klinische studies geproduceerd worden.

Er is momenteel wereldwijd een discussie gaande bij de regelgevers over de waarde van de Abnormale toxiciteitstest en of deze in zijn geheel verwijderd moet worden uit de Pharmacopeia's.

Uit de literatuur is gebleken dat er nog nooit een batch is afgekeurd op basis van de Abnormale toxiciteitstest. Zodra de test officieel verwijderd wordt uit een of meer pharmacopeia's (Europa, Verenigde staten, WHO, Rusland en China hebben allemaal hun eigen Pharmacopeia) zullen wij per vaccin gaan overwegen of de test nog uitgevoerd moet worden. Dit hangt af van voor welke landen het vaccin ontwikkeld wordt en wat de lokale regelgevers bepalen. Indien de Abnormale toxiciteitstest wereldwijd komt te vervallen zal ook dit projectvoorstel komen te vallen.

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?

Aantonen dat het vaccin geen verontreinigingen bevat die toxisch zijn. Het uiteindelijke doel is het vrijgeven van de specifieke vaccin batch voor klinische toepassing.

3.3 Belang

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

Aantonen van de veiligheid van een product dat aan mensen toegediend zal worden.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Per vaccin batch moeten twee testen ingezet worden volgens EP 2.6.9: 1 test in muizen en 1 test in cavia's.

Naar verwachting zullen gemiddeld vijf vaccin batches per jaar getest worden.

Dieren worden intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis van het vaccin. Vervolgens worden de dieren 7 dagen gemonitord op mogelijke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

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

- abnormale toxiciteit in muizen
- abnormale toxiciteit in cavia's

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.

De studies kunnen parallel aan elkaar of sequentieel ingezet worden. Een vaccin slaagt voor de test als geen van de dieren ziekteverschijnselen vertoont. Als een van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont mag de test 1 keer herhaald worden. Het vaccin wordt afgekeurd als in de laatste test een of meer van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Abnormale toxiciteit in muizen
2	Abnormale toxiciteit in cavia's
3	
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.zbo-ccd.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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--------------------------------|
| 1 | Abnormale toxiciteit in muizen |

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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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.

Op de dag van aankomst worden de muizen gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van hetzelfde geslacht zijn en worden ze

gehuisvest. De dieren mogen minimaal 3 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de muizen gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (max. 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistische analyse.

B. De dieren

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

Muis, eigen fok,

Geslacht: 1 geslacht (de test is met 1 geslacht gevalideerd, tevens is om praktische redenen met betrekking tot de huisvestig gekozen voor een geslacht)

Aantal: 5 per experiment. Totaal gedurende project: 125 (geschatte aantal experimenten: 25)

Gewicht: 17-22 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopei. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode (cervicale dislocatie). Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000)).

Humane eindpunten worden bereikt bij voortdurende ernstige pijn, distress of naderende dood.

Tijdens de klinische observaties zal op de volgende signalen worden gelet:

- abnormale vocalisaties;
- abnormale agressiviteit;
- abnormale lichaamshouding;
- abnormale reactie op hanteren;
- abnormale bewegingen/ voortgang;
- zelf veroorzaakt ernstig letsel;
- open wonden of huidzweren;
- ademhalingsmoeilijkheden;
- botbreuken;
- (beginnende) zweren op het hoornvlies;
- weerzin tegen (voort) bewegen;
- abnormaal uiterlijk voorkomen;
- snelle gewichtsafname of ernstige uitdroging;
- aanzienlijk bloeden;
- of iedere andere indicatie voor pijn of distress.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches. De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden, als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin wordt niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt.

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

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De dieren worden na afloop van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------------------|
| 1 | Abnormale toxiciteit in cavia's |

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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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.

Op de dag van aankomst worden de cavia's gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van hetzelfde geslacht zijn en worden ze

gehuisvest. Dieren mogen minimaal 3 tot 7 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de cavia's gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (maximaal 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistische analyse.

B. De dieren

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

Cavia
Geslacht: Vrouwelijk (De test is met dit geslacht gevalideerd, tevens is uit praktische overweging in verband met huisvesting van meerdere dieren in een kooi voor het vrouwelijk geslacht gekozen)
Herkomst: Harlan-Nederland
Aantal: 2 per experiment. Totaal gedurende project: 50 (geschatte aantal experimenten: 25, 2 dieren per proef).
Gewicht: 250-350 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopeia. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode (CO₂/O₂).

Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000).

Humane eindpunten worden bereikt bij voortdurende ernstige pijn, distress of naderende dood.

Tijdens de klinische observaties zal op de volgende signalen worden gelet:

- abnormale vocalisaties;
- abnormale agressiviteit;
- abnormale lichaamshouding;
- abnormale reactie op hanteren;
- abnormale bewegingen/ voortgang;
- zelf veroorzaakt ernstig letsel;
- open wonden of huidzweren;
- ademhalingsmoeilijkheden;
- botbreuken;
- (beginnende) zweren op het hoornvlies;
- weerzin tegen (voort) bewegen;
- abnormaal uiterlijk voorkomen;
- snelle gewichtsafname of ernstige uitdroging;
- aanzienlijk bloeden;
- of iedere andere indicatie voor pijn of distress.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin worden niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt. Het is zeer onwaarschijnlijk dat er onzuiverheden in het vaccin zitten die ziekteverschijnselen zullen opwekken.

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

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De dieren worden na afloop van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Testen van nieuwe vaccins op mogelijke schadelijke stoffen
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | vaccin, vrijgifte test, veiligheid

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- 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 Projectbeschrijving

- | | |
|---|--|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Het doel van de testen beschreven in het project is om aan te tonen dat een vaccin dat geproduceerd is voor de kliniek geen verontreinigen bevat die de gezondheid schaden; dat het product veilig is. Deze test is wettelijk vereist en staat beschreven in de Europese Pharmacopeia (2.6.9). Deze test is onderdeel van een breed scala aan testen die de kwaliteit en veiligheid van een vaccin toetsen. Als een vaccin aan alle eisen voldoet mag het gebruikt worden in de kliniek. ████████ heeft als doel de wereld gezondheid te verbeteren door het ontwikkelen van nieuwe vaccins tot en met de eerste klinische studies in mensen. Nieuwe vaccins zijn nodig om babies, kinderen en volwassenen te beschermen tegen infectieziekten die levensbedreigend kunnen zijn. |
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Bij een gunstige uitkomst van de dierstudie kan het vaccin vrijgegeven kunnen worden voor gebruik in klinische studies met gezonde vrijwilligers. Deze studies zijn essentieel voor ontwikkelen en op de markt brengen van nieuwe vaccins. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Muis, 5 per test, geschatte verbruik over 5 jaar: 125 dieren
Cavia, 2 per test, geschatte verbruik over 5 jaar: 50 dieren |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Negatieve gevolgen van vaccinatie worden niet verwacht, maar in de studie worden de dieren gemonitord op mogelijke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | licht ongerief |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden gedood na de studie. |

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De dierproeven zijn wettelijk voorgeschreven (Europese Pharmacopeia 2.6.9)

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

De dierproeven worden uitgevoerd met niet meer dieren dan volgens de wettelijk voorgeschreven procedure nodig is. De dierproeven worden alleen uitgevoerd met vaccins die voor klinische toepassing zijn geproduceerd.

4.3 **Verfijning**

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

De diersoorten staan beschreven in de wettelijk voorgeschreven procedure (Europese Pharmacopeia 2.6.9). De dieren worden dagelijks gescoord op klinische verschijnselen.

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

De dieren worden standaard gehuisvest met kooiverrijking.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
[redacted] 201553

Datum 24 maart 2015

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 16 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Abnormale toxiciteit van kandidaat-vaccin-batches voor klinische toepassing met aanvraagnummer [redacted] 201553. In uw aanvraag zitten nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

De niet technische samenvatting bij uw aanvraag beschrijft een ongerief voor de dieren "matig", terwijl in de projectaanvraag een ongeriefscore "licht" wordt genoemd. Wat is correct?

Indien nodig de niet technische samenvatting hierop aanpassen.

Daarnaast wordt in de niet technische samenvatting bij uw aanvraag de naam van uw bedrijf genoemd. U zou kunnen overwegen om dit te verwijderen om de anonimiteit te waarborgen.

Indien u wijzigingen aanbrengt in de niet technische samenvatting ontvangen wij graag een aangepaste niet technische samenvatting.

Onduidelijkheden projectplan

Wij hebben nog enkele vragen bij het projectplan bij uw aanvraag.

1) Het is voor ons niet duidelijk wat voor soort vaccins getest zullen worden. Kunt u dit verder specificeren? Deze informatie is voor ons van belang om tot een goede beoordeling te komen.

2) Bij paragraaf 3.4.3 van het projectvoorstel schrijft u dat de studies parallel aan elkaar of sequentieel ingezet kunnen worden. Indien een kandidaat-vaccin-batch wordt afgekeurd op basis van de resultaten uit 1 diersoort, is testen in de andere diersoort niet meer nodig. Bij parallel inzetten van beide studies, kan dit tot

gevolg hebben dat de tweede diersoort (parallel) onnodig wordt ingezet. Hoe gaat u hiermee om?

Datum

24 maart 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer

201553

3) In de aanvraag verwijst u naar een bijlage (Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008). Deze bijlage is echter niet mee verzonden.

4) In de beschrijvingen dierproeven beschrijft u tussentijdse monitoring van gewichtsverlies, maar u beschrijft alleen weegmomenten op dag 0 en dag 7. Hoe wordt tussentijds gewichtsverlies gemonitord?

Wij vragen u deze informatie te verduidelijken.

Opsturen binnen veertien dagen

De CCD zou graag uw aanvraag bespreken in de eerstvolgende CCD vergadering. Daarom verzoeken wij u om de gevraagde informatie uiterlijk 31 maart aan ons toe te zenden. Formeel heeft u echter 14 dagen na dagtekening van deze brief de tijd voor het toezenden van de gevraagde informatie. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De beslistermijn op uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat bovengenoemde informatie is ontvangen. Na ontvangst van uw reactie nemen wij uw aanvraag verder in behandeling. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

1.1 Vul de gegevens in.

Naam aanvrager

Postcode Huisnummer

1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.

Aanvraagnummer 201553

2 Bijlagen

2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.

Technical Guide

Paragraaf 2.6.9. Abnormal Toxicity uit de Eur. Pharmacopoeia

3 Ondertekening

3.1 Ondertekenen het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:

Naam

Datum

Handtekening

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

27 maart 2015

Geachte leden van de CCD,

Bedankt voor de beoordeling van projectvoorstel [REDACTED] 201553. Hieronder vindt u de geformuleerde vragen met daarachter ons antwoord hierop. Bijgevoegd vindt u ook de aangepaste documenten.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Niet technische samenvatting

De niet technische samenvatting bij uw aanvraag beschrijft een ongerief voor de dieren “matig”, terwijl in de projectaanvraag een ongeriefscore “licht” wordt genoemd. Wat is correct?

Indien nodig de niet technische samenvatting hierop aanpassen.

>> De niet-technische samenvatting is op dit punt aangepast en gelijk getrokken met de bijlages. Het ongerief wordt als licht ingeschat.

Daarnaast wordt in de niet technische samenvatting bij uw aanvraag de naam van uw bedrijf genoemd. U zou kunnen overwegen om dit te verwijderen om de anonimiteit te waarborgen.

>> De naam van het bedrijf is verwijderd. De tekst is aangepast van: [REDACTED] heeft als doel” naar “Het ultieme doel is”

Indien u wijzigingen aanbrengt in de niet technische samenvatting ontvangen wij graag een aangepaste niet technische samenvatting.

Onduidelijkheden projectplan

Wij hebben nog enkele vragen bij het projectplan bij uw aanvraag.

1) Het is voor ons niet duidelijk wat voor soort vaccins getest zullen worden. Kunt u dit verder specificeren? Deze informatie is voor ons van belang om tot een goede beoordeling te komen.

>> Er is een specificatie toegevoegd, waaruit duidelijk wordt dat het om vaccins tegen infectieziekten gaat.

De inleiding begint nu met:

“Het doel ██████████ is het ontwikkelen van nieuwe of vernieuwde vaccins die mensen moeten beschermen tegen infecties met virale of bacteriële pathogenen.”

2) Bij paragraaf 3.4.3 van het projectvoorstel schrijft u dat de studies parallel aan elkaar of sequentieel ingezet kunnen worden. Indien een kandidaat-vaccin-batch wordt afgekeurd op basis van de resultaten uit 1 diersoort, is testen in de andere diersoort niet meer nodig. Bij parallel inzetten van beide studies, kan dit tot gevolg hebben dat de tweede diersoort (parallel) onnodig wordt ingezet. Hoe gaat u hiermee om?

>> De zin is naar achteren verplaatst en de volgende informatie is toegevoegd:

“De studies voor de eerste drie batches van een kandidaat-vaccin worden altijd sequentieel ingezet. Dit wordt ook gedaan als er belangrijke wijzigingen in het productie proces zijn gemaakt. In dit geval wordt de tweede studie alleen ingezet als de batch goed door de eerste test is gekomen. Als drie batches goed door de abnormale toxiciteitstest gekomen zijn, kan overwogen worden om de testen parallel in te zetten.

3) In de aanvraag verwijst u naar een bijlage (Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008). Deze bijlage is echter niet mee verzonden.

>> De bijlage wordt meegezonden. Tevens is de monograaf van de EP meegezonden, waar ook naar verwezen wordt in het projectvoorstel.

4) In de beschrijvingen dierproeven beschrijft u tussentijdse monitoring van gewichtsverlies, maar u beschrijft alleen weegmomenten op dag 0 en dag 7. Hoe wordt tussentijds gewichtsverlies gemonitord?

>> De beschrijving is aangepast. Het woord ‘gewichtsverlies’ is vervangen door ‘algemene conditie’. Tussentijds gewichtsverlies wordt niet verwacht, maar is een vereist eindpunt van het experiment. Dagelijks wegen zou bovendien het welzijn van de dieren negatief beïnvloeden.



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.zbo-ccd.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.

Het doe [REDACTED] is het ontwikkelen van nieuwe of vernieuwde vaccins die mensen moeten beschermen tegen infecties met virale of bacteriële pathogenen. [REDACTED] richt zich op het ontwikkelen van vaccins tot en met de eerste klinische studie. Het vaccinontwikkelingstraject bestaat uit meerdere fases.

I Ontwikkeling van kandidaat-vaccin

II Ontwikkelen productieproces

III Onderzoeken van werkzaamheid en eigenschappen

IV Productie van kandidaat-vaccin volgens good manufacturing practice (GMP)

V Bevestigen veiligheid en werkzaamheid met in vivo en in vitro testen

VI Vrijgifte testen (in vitro en in vivo)

VII Fase I klinische studie in mensen

De in vivo testen in het huidige project vallen onder de vrijgifte testen (VI). Een vaccin dat geproduceerd is voor toepassing in mensen moet eerst vrijgegeven worden op basis van vrijgifte testen die de kwaliteit en zuiverheid van het vaccin onderzoeken. Een aantal vrijgifte testen zijn wettelijk voorgeschreven. Een van deze testen is de "General safety" of "Abnormal toxicity" test. In de afzonderlijke monografen voor de verschillende vaccins (voor parenterale toediening) kan worden teruggevonden of deze test gedaan moet worden en op welke manier. De test moet uitgevoerd worden op elke afzonderlijke batch van het kandidaat-vaccin dat bestemd is voor gebruik in mensen, tot bewezen is dat het gebruikte productieproces bij herhaling een veilig product oplevert.

Voor vaccins moet de test zowel in muizen als in cavia's uitgevoerd worden. De procedure voor deze test staat beschreven in de Europese Pharmacopeia (EP) (Ph. Eur. 2.6.9, zie bijlage).

Voor de meeste gevestigde vaccins is de test niet meer nodig. De test is niet meer nodig als de productie methode zodanig gevalideerd is dat als het product getest zou worden het zou voldoen aan de test voor abnormale toxiciteit. Hiermee wordt bedoeld dat de abnormale toxiciteits test minstens op de eerste (meestal 10) batches van een vaccin uitgevoerd moet worden, voordat de test weggelaten kan worden. Dit staat beschreven in de 'Technical Guide for the elaboration of monographs on vaccines and other immunological human medical products, Edition 2008' (Zie Bijlage, pagina 11 onder General Provisions).

[REDACTED] zal alleen batches van vaccin-kandidaten produceren en/of nieuwe productiemethode voor bestaande vaccins ontwikkelen. Omdat voor deze vaccin-kandidaten of nieuwe productieprocessen nog geen gevalideerde productie methode bestaan zal volgens de huidige regelgeving zal dus op elke batch voor gebruik in mensen de abnormale toxiciteitstest gedaan moeten worden.

We schatten in dat [REDACTED] in de komende 5 jaar voor [REDACTED] vaccin-kandidaten batches zal produceren voor gebruik in fase 1 en fase 2 klinische studies. Deze schatting is gebaseerd op ervaring uit het verleden, lopende projecten en [REDACTED] nieuwe projecten. Van enkele vaccin-kandidaten zullen twee tot vier batches gemaakt worden, met bijvoorbeeld een andere dosering of andere formulering door toevoeging van een adjuvant ter stimulering van de werkzaamheid.

Er is momenteel wereldwijd een discussie gaande bij de regelgevers over de waarde van de Abnormale toxiciteitstest en of deze in zijn geheel verwijderd moet worden uit de Pharmacopeia's.

Uit de literatuur is gebleken dat er nog nooit een batch is afgekeurd op basis van de Abnormale toxiciteitstest. Zodra de test officieel verwijderd wordt uit een of meer pharmacopeia's (Europa, Verenigde staten, WHO, Rusland en China hebben allemaal hun eigen Pharmacopeia) zullen wij per vaccin gaan overwegen of de test nog uitgevoerd moet worden. Dit hangt af van voor welke landen het vaccin ontwikkeld wordt en wat de lokale regelgevers bepalen. Indien de Abnormale toxiciteitstest wereldwijd komt te vervallen zal ook dit projectvoorstel komen te vallen.

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?

Aantonen dat het vaccin verontreinigingen bevat die toxisch zijn. Het uiteindelijke doel is het vrijgeven van de specifieke vaccin batch voor klinische toepassing.

3.3 Belang

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

De "abnormale toxiciteitstest" dient er voor om met een mate van waarschijnlijkheid uit te sluiten dat de betreffende kandidaatvaccins bij gebruik in mensen abnormale toxische effecten zullen hebben. In een fase waarin het vaccin nog experimenteel is en ook de wijze van productie van het vaccin nog in ontwikkeling is, is het van belang de mensen die het vaccin toegediend zullen krijgen, te beschermen door deze test te doen. Pas als het productieproces vaststaat en een aantal keren is aangetoond dat geen abnormale toxiciteit optreedt, is het verantwoord om deze test achterwege te laten.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Per vaccin batch moeten twee testen ingezet worden volgens EP 2.6.9: 1 test in muizen en 1 test in cavia's.

Naar verwachting zullen gemiddeld vijf vaccin batches per jaar getest worden.

Dieren worden intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis van het vaccin. Vervolgens worden de dieren 7 dagen gemonitord op mogelijke ziekteverschijnselen, zoals gewichtsverlies, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten.

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

- abnormale toxiciteit in muizen
 - abnormale toxiciteit in cavia's
-

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.

Een vaccin slaagt voor de test als geen van de dieren ziekteverschijnselen vertoont. Als een van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont mag de test 1 keer herhaald worden. Het vaccin wordt afgekeurd als in de laatste test een of meer van de dieren doodgaat of ziekteverschijnselen vertoont. De studies kunnen parallel aan elkaar of sequentieel ingezet worden. De studies voor de eerste drie batches van een kandidaat-vaccin worden altijd sequentieel ingezet. Dit wordt ook gedaan als er belangrijke wijzigingen in het productie proces zijn gemaakt. In dit geval wordt de tweede studie alleen ingezet als de batch goed door de eerste test is gekomen. Als drie batches goed door de abnormale toxiciteitstest gekomen zijn, kan overwogen worden om de testen parallel in te zetten.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Abnormale toxiciteit in muizen
2	Abnormale toxiciteit in cavia's
3	
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.zbo-ccd.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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--------------------------------|
| 1 | Abnormale toxiciteit in muizen |

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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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.

Op de dag van aankomst worden de muizen gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van het zelfde geslacht zijn en worden ze gehuisvest. De dieren mogen minimaal 3 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de muizen gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (max. 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistisch analyse.

B. De dieren

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

Muis, eigen fok,

Geslacht: 1 geslacht (de test is met 1 geslacht gevalideerd, tevens is om praktische redenen met betrekking tot de huisvestig gekozen voor een geslacht)

Aantal: 5 per experiment. Totaal gedurende project: 125 (geschatte aantal experimenten: 25)

Gewicht: 17-22 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopei. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode. Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000)).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches. De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden, als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten. Herhaling in de toekomst zal zoveel mogelijk voorkomen worden doordat de opgebouwde dossiers overgedragen zullen worden aan de uiteindelijke producent van het vaccin.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin worden niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt.

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.

Eerstig ongerief wordt niet verwacht. Dit doet zich zelden of nooit voor. Echter, aangezien de test tot doel heeft om abnormale toxiciteit uit te sluiten, is het verstandig om toch humane eindpunten te hanteren. Daarbij gelden de richtlijnen van de OECD als maatstaf (ENV/JM/MONO(2000)).

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

< 1%

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

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De dieren worden na afloop van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------------------|
| 2 | Abnormale toxiciteit in cavia's |

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.

Test is verplicht voor vrijgifte van een vaccin voor klinische toepassing volgens EP 2.6.9.

Primaire uitkomstparameters: ziekteverschijnselen en overleving

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.

Op de dag van aankomst worden de cavia's gewogen, gemerkt (d.m.v. kleuring), worden gecontroleerd of ze van hetzelfde geslacht zijn en worden ze gehuisvest. Dieren mogen minimaal 3 tot 7 dagen acclimatiseren.

Op dag 0 van het experiment worden de cavia's gewogen, onderzocht op ziekteverschijnselen. De dieren worden eenmalig intraperitoneaal ingespoten met de humane dosis (maximaal 1 ml) van het te onderzoeken vaccin. De dieren worden gedurende 7 dagen, dagelijks geobserveerd op specifieke ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise en in het uiterste geval sterfte. Op dag 7 worden de dieren gewogen en geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren voor de test wordt bepaald door de richtlijn (EP 2.6.9). De vraagstelling kan beantwoord worden zonder statistische analyse.

B. De dieren

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

Cavia
Geslacht: Vrouwelijk (De test is met dit geslacht gevalideerd, tevens is uit praktische overweging in verband met huisvesting van meerdere dieren in een kooi voor het vrouwelijk geslacht gekozen)
Herkomst: Harlan-Nederland
Aantal: 2 per experiment. Totaal gedurende project: 50 (geschatte aantal experimenten: 25, 2 dieren per proef).
Gewicht: 250-350 gram (EP 2.6.9)

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.

Proef is voorgeschreven door de Europese Pharmacopeia. Vervanging en vermindering zijn niet van toepassing.

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.

Ongerief tijdens de studie wordt zoveel mogelijk beperkt door standaard kooiverrijking en de keuze van de euthanasiemethode.

Ernstig ongerief wordt niet verwacht, maar indien het voorkomt worden dieren geëuthanaseerd indien er humane eindpunten worden bereikt volgens de richtlijnen van de OECD (ENV/JM/MONO(2000)).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De proeven zijn niet eerder uitgevoerd met de te testen batches.

De procedure beschrijft dat de test 1 x herhaald mag worden als 1 van de dieren ziekteverschijnselen vertoont of overlijdt. Indien er weer een of meer dieren ziekteverschijnselen vertonen of overlijden wordt een relatie met het vaccin verondersteld en wordt het vaccin afgekeurd. Herhalingen worden echter niet verwacht, omdat het onwaarschijnlijk is dat er toxische onzuiverheden in het vaccin zitten. Herhaling in de toekomst zal zoveel mogelijk voorkomen worden doordat de opgebouwde dossiers overgedragen zullen worden aan de uiteindelijke producent van het vaccin.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting ten gevolge van het vaccin worden niet verwacht, maar dieren worden gemonitord op ziekteverschijnselen, zoals algemene conditie, immobiliteit, algehele malaise, en in het uiterste geval sterfte

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onzuiverheden in het vaccin die toxisch zijn

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

Product is geproduceerd onder hoge kwaliteitseisen en ondergaat meerdere kwaliteitscontrole testen voordat het in dieren getest wordt. Het is zeer onwaarschijnlijk dat er onzuiverheden in het vaccin zitten die ziekteverschijnselen zullen opwekken.

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.

Ernstig ongerief wordt niet verwacht. Dit doet zich zelden of nooit voor. Echter, aangezien de test tot doel heeft om abnormale toxiciteit uit te sluiten, is het verstandig om toch humane eindpunten te hanteren. Daarbij gelden de richtlijnen van de OECD als maatstaf (ENV/JM/MONO(2000)).

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

<1%

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

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De dieren worden na afloop van de proef gedood omdat ze niet in andere dierproeven gebruikt kunnen worden en niet als huisdier gebruikt kunnen worden.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
2. Titel van het project: **Abnormale toxiciteit van kandidaat-vaccin-batches voor klinische toepassing**
3. Titel van de NTS: **Testen van nieuwe vaccins op mogelijke schadelijke stoffen**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **30-01-2015**
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: **05-02-2015**
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van / tot: **09-02-2015 – 17-2-2015**
i.v.m. inwinning nadere informatie
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD: **12-03-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum: **05-02-2015**
 - Plaats: [REDACTED]
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **7**

- Aanwezige (namens) aanvrager: **verantwoordelijk onderzoeker**
- Strekking van de vraag / vragen:
Door de DEC is om nadere uitleg gevraagd over een opmerking in de tekst.
- Strekking van het (de) antwoord(en):
Onderzoeker heeft uitleg gegeven op de tekstuele vraag en heeft (ongevraagd) toelichting gegeven over omgang met de op te bouwen dossiers.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:
Nee

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum:
 - . **29-01-2015: Uitnodiging voor vergadering**
 - . **09-02-2015: Toesturen vragen DEC**
- Strekking van de vraag / vragen:
 - . **Onderbouwing te verwachten aantal testen**
 - . **Verduidelijking van doel en belang**
 - . **Hoe "herhaling" voorkomen kan worden.**
 - . **Verduidelijken om wat voor soort vaccins het gaat.**
 - . **Enkele verduidelijkingen in de tekst van de projectaanvraag en de NTS**
- Datum antwoord:
17 februari 2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):
 - . **Het aantal te verwachten testen is onderbouwd en gebaseerd op ervaring uit het verleden, lopende projecten en verwachte toekomstige projecten.**
 - . **De omschrijving van het doel en het belang zijn aangepast.**
 - . **Aangegeven is hoe herhaling van de testen voorkomen kan worden.**
 - . **"Vaccins" is gewijzigd in "kandidaat-vaccins".**
 - . **De NTS is op enkele punten aangepast.**
 - . **N.a.v. de nieuwe ongeriefscores had de onderzoeker de handelingen ingeschat op matig. De DEC achtte dit onjuist , omdat**

ip injectie in de nieuwe wet op licht is ingeschat. In overleg met de onderzoeker is het ongerief aangepast naar licht.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag:

Ja (de DEC heeft verzocht om het projectvoorstel aan te passen a.d.h.v. gemaakte vragen/opmerkingen (zie boven))

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

- **De IvD is aanwezig geweest als adviseur bij de behandeling van het project en is betrokken geweest bij het opstellen van het advies.**
- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig
2. Het project betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC [REDACTED] heeft de competenties en de ervaring om te adviseren over dit project.
4. De DEC leden zijn niet betrokken bij het project en onafhankelijkheid en onpartijdigheid is gegarandeerd.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is wettelijk vereist.
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie "wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie" is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van het testen van kandidaat-vaccin-batches voor klinische toepassing op eventuele abnormale toxiciteit. De DEC [REDACTED] acht het belang van de doelstelling substantieel, aangezien het dierexperimenteel

onderzoek tot doel heeft om de veiligheid van vaccins te waarborgen, voordat de vaccins toegepast worden in klinische studies. Hiermee kunnen gezondheidsrisico's die eventueel gepaard gaan met het vaccin geminimaliseerd worden.

4. De DEC verwacht dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van de categorieën, omstandigheden of de behandeling van de dieren.
6. De DEC acht de mate van ongerief, licht, realistisch ingeschat aangezien abnormale toxiciteit zeer zelden tot nooit voorkomt. Dientengevolge is het waarschijnlijk dat de dieren in dit project alleen ongerief zullen ondervinden van de injectie met het kandidaat-vaccin.
7. Er zijn geen alternatieven voorhanden. Weliswaar kan de aanwezigheid van bepaalde, bekende toxische verontreinigingen ook in vitro aangetoond worden, maar deze test heeft juist tot doel uit te sluiten dat er in het kandidaat-vaccin geheel onverwacht, onbekende verontreinigingen aanwezig zijn die toxische effecten hebben (vandaar "abnormale toxiciteit"). Het gaat hierbij om een wettelijk vereiste test waarvoor in de wet en regelgeving geen alternatief beschreven wordt.
8. Het gaat in dit project om wettelijk vereist onderzoek waarvoor het aantal dieren vastgelegd is in de daarvoor bestemde wet- en regelgeving. Het totaal aantal dierexperimenten is gebaseerd op historische data en een realistische toekomstverwachting.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. In het project zal kooiverrijking worden toegepast. De dieren zullen gemonitord worden en indien humane eindpunten worden bereikt, worden de dieren geëuthanaseerd. Er is geen sprake van substantiële negatieve milieu effecten.
10. De DEC heeft twee kleine tekstuele wijzingen voorgesteld maar is in het algemeen van mening dat de NTS begrijpelijk geformuleerd is en een evenwichtige samenvatting is van het project.

D. Ethische afweging

Op grond van de overwegingen in deel C van dit advies komt de DEC tot de volgende ethische afweging.

Het project heeft als doelstelling aan te tonen dat een kandidaat-vaccin dat geproduceerd is voor gebruik in mensen geen verontreinigingen bevat die de gezondheid schaden. Dit is een wettelijk vereiste dierproef. Er zijn geen alternatieven voorhanden die de dierexperimenten zoals beschreven in het projectvoorstel kunnen vervangen. De DEC ■■■ acht het van substantieel belang dat de veiligheid van kandidaat-vaccins gewaarborgd wordt teneinde de gezondheid van de deelnemers van de klinische studies niet in gevaar te brengen.

Tegenover dit belang staat dat de dieren alleen licht ongerief zullen ondervinden van de injectie en de te injecteren vloeistof. Abnormale toxiciteit, die tot meer dan licht ongerief zou kunnen leiden, wordt zelden tot nooit waargenomen.

De DEC ■■■ is van mening dat het belang van het waarborgen van de veiligheid van kandidaat-vaccins voor klinische toepassing opweegt tegen het ongerief dat de dieren zullen ondervinden als gevolg van de handelingen zoals beschreven in het projectvoorstel.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - **De DEC adviseert de vergunning te verlenen**
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus

Technical Guide

for the elaboration of monographs on
vaccines and other immunological
human medicinal products

European Pharmacopoeia

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

Edition 2008



© Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France - 2008
All rights reserved

Making copies of this file for commercial purposes or posting this file on a website that is open to public consultation is strictly prohibited.

TABLE OF CONTENTS

1. PURPOSE OF THE GUIDE	5
2. STATUS AND SCOPE OF THE GUIDE	5
3. GENERAL INFORMATION	5
3.1. PHARMACOPOEIAL REQUIREMENTS	5
3.2. ALTERNATIVE METHODS	6
3.3. GENERAL CHAPTERS AND GENERAL MONOGRAPHS	7
3.4. SPECIFIC MONOGRAPHS	8
3.5. HOW MONOGRAPHS AND CHAPTERS ARE ELABORATED AND UPDATED	8
3.5.1. Inclusion of a new monograph or a new general chapter in the european pharmacopoeia.....	8
3.5.2. Revision of monographs and general chapters for immunosera and vaccines for human use.....	9
4. CONTENT OF THE MONOGRAPHS.....	10
4.1. STRUCTURE AND CONTENT OF THE MONOGRAPHS ON VACCINES FOR HUMAN USE	10
4.1.1. General points.....	10
4.1.2. Sections of the monographs on vaccines.....	11
4.2. SUMMARY OF THE CONTENT OF THE GENERAL MONOGRAPH ANIMAL IMMUNOSERA FOR HUMAN USE.....	14
5. STYLE GUIDE FOR THE ELABORATION OF SPECIFIC MONOGRAPHS ON VACCINES FOR HUMAN USE	16

EUROPEAN PHARMACOPOEIA GUIDE FOR THE ELABORATION OF MONOGRAPHS ON VACCINES AND OTHER IMMUNOLOGICAL HUMAN MEDICINAL PRODUCTS

1. PURPOSE OF THE GUIDE

This document is intended to provide guidance to authors (and contributors) and users of European Pharmacopoeia monographs on vaccines and other immunological human medicinal products. This applies in particular to:

1. group of experts No. 15 (Vaccines and sera for human use);
2. authorities responsible for granting marketing authorisations for vaccines and immunosera for human use;
3. official Medicines Control Laboratories (OMCLs);
4. manufacturers of vaccines and immunosera for human use;
5. bodies that procure vaccines and immunosera for health services;
6. public and private analytical laboratories working for any of the above;
7. the Secretariat of the European Pharmacopoeia and any other department of the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).

2. STATUS AND SCOPE OF THE GUIDE

The monographs and general chapters of the European Pharmacopoeia set out the official standards for medicinal products. This guide provides information on the elaboration and use of these standards but has no official status. In the event of doubt or dispute, the text of the European Pharmacopoeia alone is authoritative.

Certain immunological products for human use prepared with human plasma (i.e. immunoglobulins) are not covered by the present guide.

3. GENERAL INFORMATION

3.1 PHARMACOPOEIAL REQUIREMENTS

Monographs and general chapters of the European Pharmacopoeia must be interpreted with reference to the *General Notices*. All users of the European Pharmacopoeia must be familiar with this text.

Statements in monographs are mandatory regulations unless otherwise stated: *“Unless otherwise indicated in the General Notices or in the monographs, statements in monographs constitute mandatory requirements. General chapters become mandatory when referred to in*

a monograph, unless such reference is made in a way that indicates that it is not the intention to make the text referred to mandatory but rather to cite it for information." (Ph.Eur 6th Edition)

As regards compliance with monographs, the General Notices state that: "*An article [that is the subject of a monograph] is not of 'Pharmacopoeia quality' unless it complies with all the requirements stated in the monograph. This does not imply that performance of all the tests in a monograph is necessarily a prerequisite for a manufacturer in assessing compliance with the Pharmacopoeia before release of a product. The manufacturer may obtain assurance that a product is of 'Pharmacopoeia quality' from data derived, for example, from validation studies of the manufacturing process and from in-process controls. Parametric release in circumstances deemed appropriate by the competent authority is thus not precluded by the need to comply with the Pharmacopoeia.*" (Ph.Eur 6th Edition)

As regards alternative methods, the General Notices state that: "*The tests and assays described are the official methods upon which the standards of the European Pharmacopoeia are based. With the agreement of the competent authority, alternative methods of analysis may be used for control purposes, provided that the methods used enable an unequivocal decision to be made as to whether compliance with the standards of the monographs would be achieved if the official methods were used. In the event of doubt or dispute, the methods of analysis of the European Pharmacopoeia alone are authoritative.*" (Ph.Eur 6th Edition)

Special provisions apply to the section **Choice of Vaccine Strain and Choice of Vaccine composition**: "*The production section of a monograph may define the characteristics of a vaccine strain or vaccine composition. Unless otherwise stated, test methods given for verification of these characteristics are provided for information as examples of suitable methods. Subject to approval by the competent authority, other test methods may be used without validation against the method shown in the monograph.*" (Ph.Eur 6th Edition)

3.2 ALTERNATIVE METHODS

The test methods prescribed in monographs are the reference methods on which the quality standards are based. As indicated above under 3.1 Pharmacopoeial requirements, other methods of analysis may be used for a variety of reasons. Firstly, Pharmacopoeial methods have been chosen for application to all the relevant products that were available at the time of their elaboration. Other available methods can be used if it is demonstrated by validation that the alternative method is equivalent to the official method or more suitable, in accordance with the General Notices. Secondly, the methods have been developed for application in a variety of laboratories with standard equipment but this does not rule out the use of alternative, validated methods. Monographs are revised periodically to keep pace with progress in techniques but pending these revisions new methods can be used as alternatives, if validated and authorised by the competent authorities.

Use of Animals.

In accordance with the provisions of the *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (1986)* and the European Directive on the same principles, tests described in European Pharmacopoeia monographs must be carried out in such a way as to use the minimum number of animals for a

significant result and to cause the least pain, suffering, distress or lasting harm. Humane endpoints must be used wherever possible for all tests, even if it is not referred to in a specific monograph since references to humane endpoints are included as examples only where practical advice can be given (see General monograph *Vaccines for human use*).

3.3 GENERAL CHAPTERS AND MONOGRAPHS

Certain general terms commonly used in monographs on vaccines for human use are defined in the general chapter 5.2.1. *Terminology used in monographs on vaccines*.

The following general monographs apply to products for human use:

- *Vaccines for human use (0153)*;
- *Animal immunosera for human use (0084)*;

These monographs are published under the heading General monographs in the European Pharmacopoeia.

The following general chapters are published under the heading 2.6. Biological tests, 2.7. Biological assays, 5.1. General texts on microbiology and 5.2. General texts on biological products and apply whenever they are given as a reference in a monograph for a vaccine/immunosera for human use:

- *Abnormal toxicity (2.6.9)*
- *Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use (2.6.16)*
- *Test for neurovirulence of live virus vaccines (2.6.18)*
- *Test for neurovirulence of poliomyelitis vaccine (oral) (2.6.19)*
- *Assay of diphtheria vaccine (adsorbed) (2.7.6)*
- *Assay of pertussis vaccine (2.7.7)*
- *Assay of tetanus vaccine (adsorbed) (2.7.8)*
- *Assay of hepatitis A vaccine (2.7.14)*
- *Assay of hepatitis B vaccine (rDNA) (2.7.15)*
- *Assay of pertussis vaccine (acellular) (2.7.16)*
- *In vivo assay of poliomyelitis vaccine (inactivated) (2.7.20)*
- *Flocculation value (Lf) of diphtheria and tetanus toxins and toxoids (Ramon assay) (2.7.27)*
- *Viral safety (5.1.7)*
- *Cell substrates for the production of vaccines for human use (5.2.3)*

In certain cases, the provisions in other general monographs also apply, such as those in the monographs listed below, unless such reference is made in the monograph related to a specific vaccine/immunoserum:

- *Products of recombinant DNA technology (0784)*
- *Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies (1483)*

3.4 SPECIFIC MONOGRAPHS

Specific monographs on vaccines for human use and on immunosera for human use are published in the European Pharmacopoeia in alphabetical order of the title in 2 separate sections called “Vaccines for human use” and “Immunosera for human use”.

3.5. HOW MONOGRAPHS AND CHAPTERS ARE ELABORATED AND UPDATED

3.5.1. Inclusion of a new monograph or a new general chapter in the European Pharmacopoeia

Proposals to add a new text on the work programme can be made by:

- the chair of the European Pharmacopoeia Commission,
- a delegation;
- the chair on behalf of the Group of experts;
- EDQM’s secretariat, for example, on the basis of information and data provided via the EDQM *Helpdesk* by a manufacturer or by a user of the European Pharmacopoeia.

It is the European Pharmacopoeia Commission which decides whether to accept the proposal, and if accepted, it adds the item to the work programme of the Group of experts (see the Rules of procedure of the European Pharmacopoeia Commission).

For many classes of medicinal substances or products, monographs are usually (but not always) included in the European Pharmacopoeia only when the product is produced by more than one manufacturer. This limitation has not been applied to vaccines since it has been found that there can be a need for an official standard even when there is only one producer. The system of control authority batch release for vaccines has increased this need, particularly with the advent of mutual recognition of this system within the EU. The existence of an official standard facilitates this mutual recognition by providing a mutually accepted public statement of the basis of control authority batch release.

Monographs on vaccines for human use are elaborated either for a single type of vaccine or for a combination. In the latter case, the combined vaccine must also comply with the specific monographs for each valence of the vaccine.

In general, the standards that are attained by vaccines that are already on the market are taken into consideration during the elaboration of a new monograph. Consequently, where there is sufficient information demonstrating that the product is of ‘Pharmacopoeial quality’, it will

not be necessary to retest these vaccines to show compliance with the requirements of sub-sections under Production when the monograph is finalised and published.

The drafted monograph is published in *Pharmeuropa* for public enquiry. All the interested parties have 3 months to send their comments to their National Pharmacopoeial Authority (NPA) which centralises all the comments from that country. NPAs then have 2 months to send the compiled comments to the EDQM's Secretariat. Manufacturers outside Europe and Paneuropean organisations have 3 months to send their comments to the EDQM's Secretariat via the EDQM *Helpdesk*. The EDQM's Secretariat makes a consolidated document from all these comments.

The consolidated comments are studied by the Group of experts at the meeting following the end of the consultation period.

After the study of these comments, if there is no major change in the text and if no restrictions are added to the text published for comment, the text is proposed for adoption at the next Commission session. If there is a major change in the text or if restrictions are added, then the text is published again in *Pharmeuropa* for public enquiry.

If the text is adopted, it is published in the European Pharmacopoeia 6 months after the Commission session, and implemented 6 months later. If the text is not adopted, it will either go back to the Group of experts or no specific monograph on this particular product will be published in the European Pharmacopoeia.

3.5.2. Revision of monographs and general chapters for immunosera and vaccines for human use

Proposals to revise a text can be made by:

- the chair of the European Pharmacopoeia Commission;
- a delegation;
- the chair on behalf of Group of experts;
- the EDQM's secretariat, for example, on the basis of information and data provided via the EDQM *Helpdesk* by a manufacturer or by a user of the European Pharmacopoeia.

It is the European Pharmacopoeia Commission which refers requests for revision to the relevant Group of experts (see the Rules of procedure of the European Pharmacopoeia Commission).

A request for revision must be submitted with a justification, supported by data and documents.

During the revision of a monograph, the standards attained by vaccines that are already on the market will be taken into consideration, and it is expected that in most situations these vaccines will not need to be retested to show compliance with any new requirement when the revised monograph is published.

The revised monograph is published in *Pharmeuropa* for public enquiry. All the interested parties have 3 months to send their comments to their NPA which centralises all the comments of that country. NPAs then have 2 months to send the compiled comments to the EDQM's Secretariat. Manufacturers outside Europe and Paneuropean organisations have 3 months to send their comments to the EDQM's Secretariat via the EDQM Helpdesk. The EDQM's Secretariat makes a consolidated document from all these comments.

The consolidated comments are studied by the Group of experts at the meeting following the end of the consultation period.

After the study of these comments, if there is no major change in the text and if no restrictions are added to the text published for comments, the text is proposed for adoption at the next Commission session. If there is a major change in the text or if restrictions are added, then the text is published again for public enquiry in *Pharmeuropa*.

If the revised text is adopted, it is published in the European Pharmacopoeia 6 months after the Commission session, and implemented 6 months later. Should the text not be adopted, it will either go back to the Group of experts or stay as it is.

4. CONTENT OF THE MONOGRAPHS

4.1 STRUCTURE AND CONTENT OF THE MONOGRAPHS ON VACCINES FOR HUMAN USE

4.1.1 General points

The pharmacopoeial requirements for vaccines and the tests to be carried out are those described in the General monograph on *Vaccines for Human Use (0153)* **and** those described in the relevant specific monographs where one exists.

The provisions of the general monographs apply to all vaccines/immunoserum, including those for which there is no specific monograph. The general monographs prescribe essential requirements which supplement and expand on requirements contained in the monographs on specific products (vaccines/immunoserum). The authors and users of specific monographs must be familiar with the contents of the relevant general monographs in order to be able to draft or use the specific monographs correctly. The requirements given in the general monographs are not usually repeated in the specific monographs, i.e., no reference is made to the general monograph in the specific monographs on vaccines/immunoserum, unless this is necessary to avoid ambiguity (e.g. *BCG for immunotherapy (1929)* which is not a vaccine but where the general monograph on *Vaccines for human use (0153)* applies). Users of monographs should be aware, therefore, that if a general point from *Vaccines for Human Use (0153)* is included in one specific monograph but not in another, this does not mean that the point is not applicable to products covered by the latter monograph.

The specific monographs have to be used and applied, taking account of the explanations, guidance and requirements given in all the documents mentioned above, including the general monographs.

It is expected that the tests and assay methods used routinely will be validated by the user, in accordance with accepted procedures e.g. those in the Technical Guide of the pharmacopoeia.

For animal tests, ethical considerations may require that validation be limited to what is necessary for the laboratory to have reasonable assurance that the assay performs in a statistically controlled and qualified manner.

When the term “development” or “developmental test” is used in this guide, the following is meant: tests conducted to demonstrate the suitability of the proposed final composition.

The following notes are provided as background and to aid interpretation of the general and specific monographs on human vaccines.

4.1.2 Sections of the monographs for vaccines

The various sections are mandatory, with the exception of the Storage section and, for some items, the Labelling section. Informational statements are identified by their content and drafting style. See also the General Notices.

The Definition section defines the scope of the monograph and its applicability to products on the market. In the specific monographs, the composition of the product is stated briefly. The monograph sets out the official standard for all products covered by this definition. If a new type of vaccine is developed against the same disease as a vaccine already covered by a European Pharmacopoeia monograph, either a new monograph is elaborated with a distinct title for the new type of vaccine or the existing monograph is revised, making appropriate changes to the definition and elsewhere, so that the European Pharmacopoeia monograph also covers the new product.

If a product is not covered by the scope of a specific monograph, the monograph is not applicable to this product. Only the general monograph on vaccines for human use applies in this case.

The Production section describes essential features of the manufacturing process. It follows more or less the sequence in time of the production of a vaccine. This section is primarily addressed to manufacturers and to provide advice. It contains information on points to be addressed for the production of the vaccine, the type of tests that it is expected will be conducted during development of the product, tests that may be conducted routinely in-process and tests that can be conducted on each batch by manufacturers, as part of the tests conducted to provide assurance that the product is of ‘Pharmacopoeia quality’.

General provisions

Abnormal toxicity. Where no animal safety test is included under Tests, the following paragraph is given under General provisions.

“The production method is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the test for abnormal toxicity for immunosera and vaccines for human use (2.6.9)”.

The test for abnormal toxicity may be replaced by a test for specific toxicity as this is the case for example for the diphtheria and tetanus components. The following paragraph is then included in the monograph to replace the paragraph on a test for abnormal toxicity:

“The production method is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the following test for specific toxicity of the diphtheria and tetanus components”.

These paragraphs imply that the test for abnormal toxicity (or an equivalent test) is carried out on a sufficient number of batches (usually 10) during the initial production phase and that such testing is repeated whenever there is a significant change in the production process. The number of batches to be tested and the need to resume testing following process modification are decided by the National Pharmacopoeial Authority.

Consistency of production has to be demonstrated for example by defining for each product suitable action or release limit(s).

Reference preparations. In specific monographs, this paragraph defines the reference preparation or preparations to be used for the control of the vaccine.

Substrate for propagation

Culture media for bacterial vaccines or substrates for virus propagation. The requirements are described in the general monograph. Any additional requirements are given in the specific monograph.

Cell substrates. General chapter 5.2.3 gives the requirements for cell lines. Requirements for primary cells (and other cells when a cell bank system is not used) are given in the specific monograph.

Eggs from specified-pathogen-free flocks (SPF). Chapter 5.2.2 gives the requirements for such eggs.

Seed lots

The requirements for a seed lot to be used for propagation are given in this section: identification, test for extraneous agents for viral vaccines, test for contaminants for bacterial vaccines, possibly test for virulence, etc.

Propagation and harvest of the virus or Culture and harvest of bacteria

The purity of the harvest is checked before purification. Testing for contaminants may also be required at this stage.

In the case of viral vaccines, control cells from the production cell culture comply with an identification test and with the requirements for extraneous agents (2.6.16).

Purification and Inactivation for inactivated vaccines

The concentration of micro-organisms or the antigen content is checked and taken into account when there is inactivation.

If production involves continuous cell lines (this is the case for certain viral vaccines), it should be demonstrated that the purification process used consistently reduces the host cell DNA content. If a limit for residual DNA content is mentioned in a specific monograph, it applies to the vaccine concerned. The maximum limit of 10 ng per single human dose mentioned in chapter 5.2.3 applies to all vaccines for which there is no specific monograph and to vaccines for which the monograph does not mention a limit.

Inactivation is verified for inactivated vaccines (test for residual infectious virus).

Stability of intermediates is demonstrated.

Final bulk vaccine

If an adsorbent is added to a vaccine, it confers the appropriate physical form and adsorptive properties.

If an antimicrobial preservative is added to a vaccine, its content has to be determined.

A test for sterility / bacterial and fungal contamination (2.6.1) is carried out. The terms "bacterial and fungal contamination" are used for live vaccines (these cannot be sterile) and for vaccines containing micro-organisms at a given stage of their production (e.g. before inactivation) whereas the term "sterility" is used for inactivated vaccines (therefore free from live micro-organisms). In addition, the test for bacterial and fungal contamination is also used in certain cases to verify the absence of contamination during production.

Final lot

This term applies to the final bulk vaccine aseptically distributed into sterile tamper-proof containers. The containers are closed so as to exclude microbial contamination and each container is inspected, either visually or mechanically.

Only a final lot that complies with each of the tests described under Identification, Tests and Assay may be released. Certain tests in the specific monograph may be omitted on the final lot if they have been carried out with satisfactory results upstream (for example, the tests for specific toxicity, residual live virus, antimicrobial preservatives, free formaldehyde, ovalbumin, bovine serum albumin, total protein, pyrogens, the assay, etc). A statement to this effect is then included under Final lot.

A test for thermal stability may be required at this stage of production (live vaccines).

IDENTIFICATION – This section describes how to identify the product. Where it is specified in a monograph, the assay can also serve to identify the vaccine.

TESTS – A series of batch tests (for example, the content of antimicrobial preservatives, aluminium, free formaldehyde, bovine serum albumin, ovalbumin, water, a test for inactivation if applicable, for toxicity, sterility, pyrogens or bacterial endotoxins, etc) is described and limits are given, unless otherwise justified. The product should comply with these requirements throughout its shelf-life.

ASSAY or LIVE VIRUS/BACTERIA CONCENTRATION or (POLY)SACCHARIDE CONTENT – A potency test is included in each specific monograph, but it is sometimes described in a separate chapter which is referred to in the specific monograph.

The expiry date is usually calculated from the beginning of the assay or from the beginning of the first assay for a combined vaccine.

STORAGE – This section is given for information. The storage conditions are indicated by the manufacturer; these have been validated by stability testing which showed that the vaccine will comply throughout the period of validity.

Unless otherwise indicated in a specific monograph, the storage of vaccines is expected to conform to that described in the general monograph.

LABELLING – The appropriate requirements of the labelling statements described in the general monograph apply to all vaccines for human use. In some cases, additional information may be necessary for a particular vaccine. This information is then included in the Labelling section of the specific monograph and this is supplementary to the requirements of the general monograph.

The status of Labelling is defined in the General Notices: “In general, labelling of medicines is subject to supranational and national regulations and to international agreements. The statements under the heading Labelling are not therefore comprehensive and, moreover, for the purposes of the Pharmacopoeia only those statements that are necessary to demonstrate compliance or non-compliance with the monograph are mandatory. Any other labelling statements are included as recommendations. When the term “label” is used in the Pharmacopoeia, the labelling statements may appear on the container, the package, a leaflet accompanying the package, or a certificate of analysis accompanying the product, as decided by the competent authority”.

4.2 SUMMARY OF THE CONTENT OF THE GENERAL MONOGRAPH ON “ANIMAL IMMUNOSERA FOR HUMAN USE”

The general monograph *Animal immunosera for human use (0084)* contains, in a general but detailed way, the requirements and points that have to be addressed by manufacturers for the preparation and testing of batches of immunosera. There are only a few specific monographs for immunosera and these are relatively short documents as the bulk of the requirements are in the general texts.

Although the contents are different, the information provided for sections such as Definition, Storage and Labelling can be interpreted in a similar manner in the 2 general monographs *Animal immunosera for human use (0084)* and *Vaccines for human use (0153)*.

The pharmacopoeial requirements for immunosera and the tests to be carried out are those described in the general monograph on *Immunosera for human use, animal (0084)* **and** those described in the relevant specific monographs where one exists.

DEFINITION

— This section defines the scope of the general monograph.

PRODUCTION

— This section describes requirements and certain other aspects of the manufacturing process, which may relate for example to source materials, to the manufacturing process itself and its validation and control, and to in-process requirements that are common to all immunosera and which notably enable the consistency of the manufacturing process to be demonstrated.

IDENTIFICATION – This section describes which tests are used to identify the immunoserum. The tests given in the Identification section are not designed to give a full confirmation of the chemical structure or composition of the product; they are intended to

give confirmation, with an acceptable degree of assurance, that the product conforms to the description on the label.

CHARACTERS - The statements under this section are not to be interpreted in a strict sense and are not requirements.

TESTS - A series of tests to be carried out on each batch is described. The product has to comply with these requirements throughout its shelf-life.

ASSAY – Where appropriate, carry out the assay as described in the specific monograph.

STORAGE – Unless otherwise indicated in a specific monograph, the storage of immunosera is expected to conform to that described in the general monograph.

LABELLING – The appropriate requirements of the labelling statements described in the general monograph apply to all immunosera for human use. Where appropriate, additional information may be necessary for a particular immunoserum. This information is then included in the specific monograph, in the Labelling section, and this is supplementary to the requirements of the general monograph.

The status of Labelling is defined in the General Notices: *“In general, labelling of medicines is subject to supranational and national regulation and to international agreements. The statements under the heading Labelling are not therefore comprehensive and, moreover, for the purposes of the Pharmacopoeia only those statements that are necessary to demonstrate compliance or non-compliance with the monograph are mandatory. Any other labelling statements are included as recommendations. When the term “label” is used in the Pharmacopoeia, the labelling statements may appear on the container, the package, a leaflet accompanying the package, or a certificate of analysis accompanying the product, as decided by the competent authority”* (Ph.Eur 6th Edition).

5. STYLE GUIDE FOR THE ELABORATION OF SPECIFIC MONOGRAPHS ON VACCINES FOR HUMAN USE

STANDARDISED TEXT FOR DRAFTING MONOGRAPHS

The following section of this guide provides the main examples of the structure and the phrases and terms that should be used by rapporteurs when drafting monographs. Examples are given for monographs for different types of products but which are drafted to suit the bulk of the products of that type (e.g. live viral vaccines). The standard layout given in these examples should be used as far as possible when drafting a monograph. It is, however, accepted and expected that, in some cases, there will be reasons for adopting a different approach or adding sections to reflect requirements that are different from the norm and which reflect the particular characteristics of a product type.

TITLE OF SPECIFIC MONOGRAPHS

Preferred format: Disease name + “vaccine” + (type) (live, inactivated, adsorbed, virosome, etc.)

Examples:

Measles vaccine (live)

Tetanus vaccine (adsorbed)

Influenza vaccine (surface-antigen, inactivated)

Note: the preferred format above is not always suitable. Vaccines against *Neisseria meningitidis* are not referred to as meningitis vaccine since there are several causal agents of meningitis. In such cases, the title specifies the name of the micro-organism. For example, polysaccharide and conjugate vaccines are described as such in the title.

◆ Polysaccharide based vaccines

- Non conjugate vaccines
 - Meningococcal polysaccharide vaccine
 - Pneumococcal polysaccharide vaccine
 - Typhoid polysaccharide vaccine
- Conjugate vaccines
 - Haemophilus type b conjugate vaccine

- Meningococcal group C conjugate vaccine
- Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine

◆ Viral vaccines

• Live vaccines

- Measles vaccine (live)
- Mumps vaccine (live)
- Rubella vaccine (live)
- Varicella vaccine (live)
- Poliomyelitis vaccine (oral)
- Yellow fever vaccine (live)

• Inactivated vaccines

- Hepatitis A (inactivated)
- Poliomyelitis vaccine (inactivated)
- Tick-borne encephalitis vaccine (inactivated)
- Bacterial vaccine (whole-cell, inactivated)
- Pertussis vaccine (adsorbed)

◆ Bacterial toxoid vaccines (and other component-based vaccines)

- Diphtheria vaccine, Tetanus vaccines, Pertussis vaccine (acellular)

◆ Bacterial vaccines (live)

- Typhoid vaccine (live, oral, strain, Ty21a)
- BCG vaccine, freeze-dried

DEFINITION — This section defines the scope of the monograph. The composition of the product is briefly stated.

PRODUCTION — The general monograph on vaccines for human use has a number of sub-chapters:

General provisions

Substrates for micro-organism propagation

Seed lots

Culture media

Propagation and harvest

Control cells

Control eggs

Purification

Inactivation

Stability of intermediates

Final bulk, including various elements of the formulation of the vaccine such as possible addition of adjuvants and antimicrobial preservatives (for antimicrobial preservatives, the amount is not less than 85 per cent and not greater than 115 per cent of the intended amount). The expected concentration is confirmed.

Final lot, including various elements and parameters to be checked at the final lot stage such as appearance, degree of adsorption, stability and expiry date. The absence of overdose is confirmed.

Appearance

Animal tests

The specific monographs also have a number of sub-sections:

Viral vaccines (live)

General provisions

Substrates for virus propagation

Seed lots

Virus propagation and harvest

Final bulk vaccine

Final lot

For Viral vaccines (inactivated)

General provisions

Substrates for virus propagation

Seed lots

Virus propagation and harvest

Inactivation

Purification

Final bulk vaccine

Combined vaccines

The "General provisions" section is included. For production of the components, a reference is made to the corresponding sections of the monographs on the single-component vaccines.

Bacterial vaccines (inactivated)

General provisions

Seed lots

Propagation and harvest

Purification

Inactivation

Final bulk vaccine

Final lot

Bacterial vaccines (live)

General provisions

Choice of vaccine strain

Seed lots

Propagation and harvest

Final bulk vaccine

Final lot

IDENTIFICATION — The aim of this test is to be sure that the product is the one expected. For that purpose, the main characteristic is usually checked by appropriate methods such as the assay which can also serve to identify the vaccine, or inactivation of specific antibodies by the antigens present in the vaccine, etc.

TESTS — The general monograph on vaccines for human use has a number of tests:

pH

Adjuvant

Aluminium

Calcium

Free Formaldehyde

Phenol

Water

Extractable volume

The specific monographs also have a number of sub-sections:

Specific toxicity (of the pertussis component, for example)

Absence of residual pertussis toxin and irreversibility of pertussis toxoid for vaccines containing acellular pertussis component

Residual infectious virus

Sterility (for inactivated vaccines) /Bacterial and fungal contamination (for live vaccines)

Pyrogens/Bacterial endotoxins

Total protein content, where relevant

Free saccharide for conjugate vaccines

Distribution of molecular size, for polysaccharide vaccines

Ovalbumin content, where a vaccine is produced in eggs

Bovine serum albumin, where a vaccine is produced in cell cultures

Host cell and vector DNA

Host cell protein

Residual reagents

Vesicle size (viroosomal vaccines)

etc

ASSAY or LIVE VIRUS/BACTERIA CONCENTRATION or (POLY)SACCHARIDE CONTENT — The aim of this test is to determine the capacity of a vaccine to induce the formation of specific antibodies against the disease, or to titrate the infective virus/live bacteria/antibodies against toxoids, or to determine the content of an

antigen which is relevant to measure the efficacy of the vaccine, or to assess the protection of a vaccine, etc.

STORAGE — If other storage conditions than those described in the general monograph apply, they are indicated in the specific monograph.

LABELLING — Only information that is not in the general monograph is mentioned in the specific monographs. This section states indications needed to perform the tests described in the specific monograph.

the product to be examined. The “maximum temperature” of each rabbit is the highest temperature recorded for that rabbit in the 3 h after the injection. Record the temperature of each rabbit at intervals of not more than 30 min, beginning at least 90 min before the injection of the product to be examined and continuing 3 h after the injection. The difference between the maximum temperature and the initial temperature of each rabbit is taken to be its response. When this difference is negative, the result is counted as a zero response.

Rabbits showing a temperature variation greater than 0.2 °C between two successive readings in the determination of the initial temperature are withdrawn from the test. In any one test, only rabbits having initial temperatures which do not differ from one another by more than 1 °C are used. All rabbits having an initial temperature higher than 39.8 °C or less than 38.0 °C are withdrawn from the test.

Interpretation of results. Having carried out the test first on a group of three rabbits, repeat if necessary on further groups of three rabbits to a total of four groups, depending on the results obtained. If the summed response of the first group does not exceed the figure given in the second column of the Table 2.6.8.-1, the substance passes the test. If the summed response exceeds the figure given in the second column of the table but does not exceed the figure given in the third column of the table, repeat the test as indicated above. If the summed response exceeds the figure given in the third column of the table, the product fails the test.

Table 2.6.8.-1

Number of rabbits	Product passes if summed response does not exceed	Product fails if summed response exceeds
3	1.15 °C	2.65 °C
6	2.80 °C	4.30 °C
9	4.45 °C	5.95 °C
12	6.60 °C	6.60 °C

Rabbits used in a test for pyrogens where the mean rise in the rabbits' temperature has exceeded 1.2 °C are permanently excluded.

01/2008:20609

2.6.9. ABNORMAL TOXICITY

GENERAL TEST

Inject intravenously into each of 5 healthy mice, weighing 17 g to 24 g, the quantity of the substance to be examined prescribed in the monograph, dissolved in 0.5 mL of *water for injections R* or of a 9 g/L sterile solution of *sodium chloride R*. Inject the solution over a period of 15 s to 30 s, unless otherwise prescribed.

The substance passes the test if none of the mice die within 24 h or within such time as is specified in the individual monograph. If more than one animal dies the preparation fails the test. If one of the animals dies, repeat the test. The substance passes the test if none of the animals in the 2nd group die within the time interval specified.

IMMUNOSERA AND VACCINES FOR HUMAN USE

Unless otherwise prescribed, inject intraperitoneally 1 human dose but not more than 1.0 mL into each of 5 healthy mice, weighing 17 g to 24 g. The human dose is that stated on the label of the preparation to be examined or on the accompanying leaflet. Observe the animals for 7 days.

The preparation passes the test if none of the animals shows signs of ill health. If more than one animal dies, the preparation fails the test. If one of the animals dies or shows signs of ill health, repeat the test. The preparation passes the test if none of the animals in the 2nd group die or shows signs of ill health in the time interval specified.

The test must also be carried out on 2 healthy guinea-pigs weighing 250 g to 400 g. Inject intraperitoneally into each animal 1 human dose but not more than 5.0 mL. The human dose is that stated on the label of the preparation to be examined or on the accompanying leaflet. Observe the animals for 7 days.

The preparation passes the test if none of the animals shows signs of ill health. If more than one animal dies the preparation fails the test. If one of the animals dies or shows signs of ill health, repeat the test. The preparation passes the test if none of the animals in the 2nd group die or shows signs of ill health in the time interval specified.

01/2008:20610

2.6.10. HISTAMINE

Euthanise a guinea-pig weighing 250 g to 350 g that has been deprived of food for the preceding 24 h. Remove a portion of the distal small intestine 2 cm in length and empty the isolated part by rinsing carefully with solution B described below using a syringe. Attach a fine thread to each end and make a small transverse incision in the middle of the piece of intestine. Place it in an organ bath with a capacity of 10 mL to 20 mL, containing solution B maintained at a constant temperature (34 °C to 36 °C) and pass through the solution a current of a mixture of 95 parts of oxygen and 5 parts of carbon dioxide. Attach one of the threads near to the bottom of the organ bath. Attach the other thread to an isotonic myograph and record the contractions of the organ on a kymograph or other suitable means of giving a permanent record. If a lever is used, its length is such that the movements of the organ are amplified about 20 times. The tension on the intestine should be about 9.8 mN (1 g) and it should be adjusted to the sensitivity of the organ. Flush out the organ bath with solution B. Allow it to stand for 10 min. Flush 2 or 3 times more with solution B. Stimulate a series of contractions by the addition of measured volumes between 0.2 mL and 0.5 mL of a solution of *histamine dihydrochloride R* having a strength which produces reproducible submaximal responses. This dose is termed the “high dose”. Flush the organ bath (preferably by overflow without emptying the bath) 3 times with solution B before each addition of histamine. The successive additions should be made at regular intervals allowing a complete relaxation between additions (about 2 min). Add equal volumes of a weaker dilution of *histamine dihydrochloride R* which produces reproducible responses approximately half as great as the “high dose”. This dose is termed the “low dose”. Continue the regular additions of “high” and “low” doses of histamine solution as indicated above, and alternate each addition with an equal volume of a dilution of the solution to be examined, adjusting the dilution so that the contraction of the intestine, if any, is smaller than that due to the “high dose” of histamine. Determine whether the contraction, if any, is reproducible and that the responses to the “high” and “low” doses of histamine are unchanged. Calculate the activity of the substance to be examined in terms of its equivalent in micrograms of histamine base from the dilution determined as above.

The quantity so determined does not exceed the quantity prescribed in the monograph.

If the solution to be examined does not produce a contraction, prepare a fresh solution adding a quantity of histamine corresponding to the maximum tolerated in the monograph and note whether the contractions produced by the preparation with the added histamine correspond to the amount of histamine added. If this is not the case, or if the contractions caused by the substance to be examined are not reproducible or if subsequent responses to “high” and “low” doses of histamine are diminished, the results of the tests are invalid and the test for depressor substances (2.6.11) must be carried out.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie
Aanvraagnummer**

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 17 april 2015

Betreft **Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven**

Geachte heer/mevrouw,

Op 16 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing met aanvraagnummer [REDACTED]. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 31 maart 2015 heeft u uw aanvraag aangevuld op basis van door het secretariaat van de CCD gestelde vragen.

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 CCD heeft een bijzondere voorwaarde toegevoegd. Deze voorwaarde houdt in dat de te testen vaccins moeten vallen onder de Europese wet- en regelgeving en de Europese Farmacopee. De wetgeving buiten Europa is niet van toepassing, voor productie van vaccins binnen Europa gelden de Europese regels. De CCD is zich bewust dat daarmee geen export naar landen buiten Europa mogelijk is. Als het belang voor gebruik van het betreffende vaccin in een land buiten Europa heel groot is en het vaccin als gevolg daarvan aan aanvullende wettelijke eisen moet voldoen waarvoor een dierproef vereist is, moet een nieuwe aanvraag voor het betreffende vaccin worden gedaan met goede onderbouwing en ethische weging.

U kunt met uw project Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing starten. De vergunning wordt conform uw aanvraag afgegeven van 1 september 2015 tot en met 31 augustus 2020.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie DEC [REDACTED] gevoegd. 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. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit 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.

Datum
17 april 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer

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.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Mr. M.W.G. Habets
Plv. Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

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:

Adres:

Postcode en woonplaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 september 2015 tot en met 31 augustus 2020, voor het project **Abnormale toxiciteit van vaccin-batches voor klinische toepassing met aanvraagnummer [REDACTED]** volgens advies van Dierexperimentencommissie [REDACTED]. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED] Scientist/Study Director. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 16 maart 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 maart 2015 (herzien);
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 maart 2015 (herzien);
 - c. Advies van dierexperimentencommissie d.d. 12 maart 2015, ontvangen op 16 maart 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Abnormale toxiciteit in muizen	Muis	125	Licht	
Abnormale toxiciteit in cavia's	Cavia	50	Licht	

Bijzondere voorwaarden

Deze vergunning is alleen geldig voor testen die worden uitgevoerd onder gelding van Europese wet-en regelgeving en Europese Farmacopee. Wetgeving van buiten Europa is dan ook niet van toepassing. Daarom vervalt deze vergunning als de test niet vereist is op grond van de Europese Farmacopee.

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 van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch

gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of 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 13c 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 13d 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.