

Inventaris Wob-verzoek W20-05									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
	Document 9247	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier, d.d. 21 januari 2020				x		x	x	
2	NTS (versie 1)			x					
3	Projectvoorstel (versie 1)				x			x	
4	Bijlage dierproeven 1 (versie 1)				x			x	
5	Interne e-mail inzake ontvangst nieuwe aanvraag, d.d. 21 januari 2020				x			x	
6	E-mail van CCD aan vergunninghouder - Begeleidende e-mail bij ontvangstbevestiging, d.d. 21 januari 2020				x		x	x	
7	Ontvangstbevestiging en factuur, d.d. 21 januari 2020				x		x	x	
8	E-mail van CCD aan DEC - verzoek om advies uit te brengen, d.d. 21 januari 2020				x			x	
9	E-mail van CCD aan vergunninghouder - kennisgeving van verzoek om advies aan DEC, d.d. 21 januari 2020				x		x	x	
10	E-mail van DEC aan CCD - ontvangstbevestiging van verzoek om advies, d.d. 21 januari 2020				x		x	x	
11	Aanvraagformulier zoals ingekomen per post, d.d. 23 januari 2020				x		x	x	
12	E-mail van DEC aan CCD - begeleidende e-mail bij DEC-advies, d.d. 25 februari 2020				x		x	x	
13	DEC-advies				x		x	x	
14	NTS (versie 2)			x					
15	Projectvoorstel (versie 2)				x			x	
16	Bijlage dierproeven 1 (versie 2)				x			x	

17	E-mail van CCD aan DEC - ontvangstbevestiging DEC-advies, d.d. 25 februari 2020				x		x	x	
18	Concept Interne Adviesnota met interne opmerkingen, d.d. 5 maart 2020				x		x	x	x
19	Interne Adviesnota, d.d. 17 maart 2020				x		x	x	x
20	Interne e-mail inzake ondertekening van beschikking, d.d. 18 maart 2020				x		x	x	
21	Begeleidende e-mail bij beschikking, d.d. 18 maart 2020				x		x	x	
22	Beschikking, d.d. 18 maart 2020				x		x	x	
23	E-mail van CCD aan DEC - Terugkoppeling over DEC-advies, d.d. 30 maart 2020				x			x	
24	Intern verzoek tot publicatie NTS, d.d. 30 maart 2020				x		x	x	
25	NTS (versie 3)	x							



Centrale Commissie Dierproeven

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 10.2.g
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

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

Naam Instelling of organisatie 10.2.g
 Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde 10.2.e
 KvK-nummer 10.2.g

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

Straat en huisnummer 10.2.g
 Postbus 10.2.g
 Postcode en plaats 10.2.g
 IBAN 10.2.g
 Tenaamstelling van het rekeningnummer 10.2.g

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters 10.2.e Dhr. Mw.
 Functie 10.2.e
 Afdeling 10.2.e
 Telefoonnummer 10.2.e
 E-mailadres 10.2.e

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

(Titel) Naam en voorletters 10.2.e Dhr. Mw.
 Functie 10.2.e
 Afdeling 10.2.e
 Telefoonnummer 10.2.e
 E-mailadres 10.2.e

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.

(Titel) Naam en voorletters

Dhr. Mw.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

Ja > Stuur dan het Ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag

Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

- 2.2 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

Nee > Ga verder met vraag 3

- 2.3 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

Startdatum 01 - 03 - 2020

Einddatum 31 - 12 - 2024

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie

- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins tegen tuberculose

- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?

Naam DEC

10.2.g

Postadres

E-mailadres

4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1350 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

1 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 1.7). De ondergetekende verklaart:

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

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

10.2.e



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins tegen tuberculose
1.2 Looptijd van het project	1 maart 2020 t/m 31 december 2024
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, apen, BCG vaccinatie, baby's

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Tuberculose (TB) is in derdewereldlanden onder kinderen en volwassenen nog steeds een van de belangrijkste doodsoorzaken. In 2018 kregen 10 miljoen mensen TB en bijna 1,5 miljoen mannen, vrouwen en kinderen overleden aan de gevolgen van TB.</p> <p>TB wordt veroorzaakt door een bacterie, <i>Mycobacterium tuberculosis (Mtb)</i>. Het enige beschikbare vaccin is Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan <i>Mtb</i> verwante <i>M. bovis</i>. BCG wordt in aantallen van 4 miljard doses per jaar aan pasgeborenen over de hele wereld toegediend. Echter, BCG vaccinatie is maar gedeeltelijk effectief; het geeft beperkte</p>
---	--

bescherming tegen de meest ernstige symptomen van de ziekte in kinderen en het beschermt niet of maar zeer beperkt tegen TB infectie opgelopen na de kinderjaren. TB wordt daarom ook vooral verspreid door jongvolwassenen en volwassenen.

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft zich ten doel gesteld om het aantal doden ten gevolge van TB in 2035 met 95% te verminderen ten opzichte van het aantal doden in 2014. Hiertoe worden 3 strategieën toegepast, 1) Het ontwikkelen van vaccins die BCG kunnen vervangen, 2) Het ontwikkelen van strategieën om de door BCG opgewekte respons door vaccinatie van de pasgeborenen te kunnen versterken met behulp van revaccinatie op jongvolwassen leeftijd en 3) een combinatie van beide strategieën.

Dit project heeft als uiteindelijk doel het ontwikkelen van strategieën voor TB revaccinatie van jongvolwassenen die als baby met BCG zijn gevaccineerd. Daarom zullen voor dit project apen worden gevaccineerd met BCG vlak na de geboorte.

Een TB revaccinatie experiment, gevolgd door een TB infectiestudie, om de effectiviteit van de TB revaccinatiestrategie te bepalen, duurt 6 tot 12 maanden. Vanwege de lange levensduur van de apen en de lange looptijd van een TB revaccinatie evaluatie, overstijgt de looptijd van het gehele traject van BCG vaccinatie van pasgeboren apen tot TB infectie de maximale toegestane projectduur van 5 jaar. Deze aanvraag omvat daarom alleen de BCG vaccinaties in de pasgeboren apen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De opbrengst van dit project is het hebben van dieren die al op jonge leeftijd met BCG gevaccineerd zijn, alsmede niet-gevaccineerde controles, waarin, als de dieren jongvolwassen zijn, TB revaccinatie strategieën getest kunnen worden.

De afweerreactie die door BCG wordt opgewekt, zal worden bestudeerd en worden vergeleken met wat bekend is van de afweerreactie die in humane baby's door het BCG wordt opgewekt en met wat bekend is van BCG vaccinaties in volwassen apen. Daarmee kan in de toekomst de TB revaccinatie strategieën verder worden geoptimaliseerd.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit project zullen resusapen (*Macaca mulatta*) worden gebruikt. Het maximum aantal is 200 pasgeboren resusbaby's en hun moeders. De moederdieren kunnen meerdere jaren achter elkaar elk jaar een baby krijgen. Het maximale aantal moeders zal daarom lager zijn dan het aantal pasgeboren baby's; maximaal 120.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De BCG vaccinatie zelf heeft geen effect op de gezondheid en welzijn van de dieren. Waar nodig worden de biotechnische handelingen onder verdoving uitgevoerd, waardoor de stress van het ondergaan van de handelingen wordt geminimaliseerd.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De effecten van de BCG vaccinatie en het afnemen van bloed zijn minimaal. Deze handelingen worden uitgevoerd terwijl de dieren verdoofd zijn. De verwachte ernst van het project is daarom licht.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De pasgeboren baby's die gevaccineerd zijn en de niet-gevaccineerde controles zullen worden gebruikt in TB revaccinatie studies. De moederdieren blijven in de fokgroep. Deze dieren kunnen mogelijk op een later moment weer worden gebruikt in andere studies.

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.

Vaccinatie is een respons van het afweersysteem tegen het BCG, dat zorgt voor een beschermende werking tegen een TB infectie. Het is bij de huidige stand van de wetenschap niet mogelijk om dit zonder levende dieren te bestuderen omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende kunnen nabootsen.

4.2 Vermindering

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

Het aantal benodigde dieren per groep in de TB revaccinatie studies zal berekend worden op basis van eerdere resultaten uit soortgelijke experimenten.

Doordat de moeders meerdere jaren achtereen baby's kunnen krijgen, wordt het totaal aantal moeders verminderd ten opzichte van als er voor elk jaar nieuwe moederdieren worden gebruikt.

4.3 Verfijning

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

Voor het onderzoek naar TB zijn diersoorten beschikbaar in zebrafissen, knaagdieren, koeien en apen. De reden om dit onderzoek in apen uit te voeren is dat een vaccinatie in andere diersoorten een andere respons van het afweersysteem oproept dan in apen en mensen. Het immuunsysteem van apen lijkt veel meer op het immuunsysteem van mensen dan het immuunsysteem van bijvoorbeeld knaagdieren dat doet. Verder verloopt ook een TB infectie in knaagdieren anders dan in mensen en apen. De aap is daarmee het meest geschikt als preklinisch proefdiersoort voor het bestuderen van TB vaccinatie en infectie.

De procedure van vaccinatie en bloedafname bij baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd. Echter, het is stressvol voor de baby's en de moeders om van elkaar te worden gescheiden. De moeders zullen daarom worden verdoofd.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

De baby's blijft tijdens vaccinatie aan het moederdier vastgeklampt zitten. Bij bloedafname zal een lichte sedatie worden toegepast, maar de baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De moeders worden gesedeerd alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren. Daardoor wordt bij de moeders de stress van deze procedure geminimaliseerd.

De dieren blijven gehuisvest in de fokgroepen waarin ze al zaten voor aanvang van de studie. Daardoor is er geen ongerief door huisvesting in kleinere onderzoekskooien.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul de titel van het project in.

Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

Fundamenteel onderzoek

Translatieel 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.

Tuberculose (TB), de ziekte die wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) of nauw verwante bacteriesoorten, is wereldwijd nog steeds één van de meest dodelijke infectieziekten. De laatste rapportage van de Wereld Gezondheidsorganisatie uit 2019 liet zien dat in 2018 naar schatting 1,7 miljard mensen besmet waren met *Mtb*, dat 10 miljoen mensen daadwerkelijk ziek werden en dat bijna anderhalf miljoen mensen stierven aan de gevolgen van TB. De TB epidemie heeft vooral in derdewereldlanden een grote impact op de samenleving, maar de snelle ontwikkeling van antibioticaresistente *Mtb* stammen in met name Rusland en de Baltische staten vormt ook voor Europa een groeiende bedreiging.

Behandeling van TB met antibiotica is mogelijk, maar zeer zwaar voor patiënten, omdat een kuur minimaal zes maanden tot wel 2 jaar in beslag neemt, aanzienlijke, invaliderende bijwerkingen geeft, en niet in alle gevallen de ziekte geneest (in 10 tot 20% van de gevallen komt TB binnen een jaar terug). De toename van antibioticumresistentie (anti-microbial resistance, AMR) is zeer zorgelijk. Een kwart van alle doden door infecties met antibioticaresistente micro-organismen wordt veroorzaakt door antibioticaresistente *Mtb* stammen. Daarmee is *Mtb* verantwoordelijk voor een kwart miljoen doden door antibioticaresistentie. Een bijkomend probleem is dat antibioticabehandeling de kans op re-infectie met *Mtb* vergroot (1), mogelijk via de effecten van de antibiotica op het microbiom (2).

Om de transmissiecyclus van TB te doorbreken, blijft preventie, bijvoorbeeld door prophylactische vaccinatie, de meest effectieve manier om TB te bestrijden (3, 4). Het is gebruikelijk om preventief te vaccineren met Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan *Mtb* verwante *M. bovis*. BCG wordt wereldwijd toegepast in vaccinatieprogramma's voor pasgeborenen en redt naar schatting meer dan honderdduizend kinderlevens per jaar, maar in (jong)volwassenen beschermt BCG niet meer tegen infectie en ziekte en dus ook niet tegen verspreiding van TB (5, 6). Verschillende internationale consortia die zich ten doel stellen om in navolging van de aanbevelingen van de WHO het wereldwijde TB probleem per 2035 te hebben teruggebracht met 95% ten opzichte van 2014, zijn bezig met de ontwikkeling van een verbeterde TB vaccinatie strategie (4).

De huidige vaccinontwikkelingsstrategieën kunnen grofweg in 3 categorieën worden ingedeeld: 1) het ontwikkelen van een verbeterd (primaïr) vaccin dat BCG kan vervangen, 2) het ontwikkelen van een zogenaamd booster vaccin dat de door BCG opgewekte anti-mycobacteriële respons kan versterken, en 3) een combinatie van deze beide. De twee laatstgenoemde strategieën zijn die waar deze aanvraag – in een langetermijnperspectief – zich op richt.

Lange tijd leek het niet mogelijk om een BCG vaccinatie te versterken door op latere leeftijd nogmaals BCG te geven. Ofschoon recente data suggereren dat revaccinatie met BCG (en mogelijk ook (booster) vaccinatie met een subunit vaccin in adjuvant, H4:IC31) ziekte kan voorkomen op grond van immuundiagnostiek die wijst op een tijdelijke i.p.v. permanente conversie in de zogenoemde Quantiferon analyse, is nog niet duidelijk of dit zich vertaalt in bescherming van diegenen die gevoelig zijn voor TB (7).

Het feit dat een groot deel van de wereldbevolking bij de geboorte is gevaccineerd met BCG, heeft consequenties voor de ontwikkeling van boostervaccinatiestrategieën. De neonataal opgebouwde immuniteit door vaccinatie met BCG beïnvloedt zowel het effect van een boostervaccinatie als het verloop van de infectie met *Mtb* (8). Dit aspect wordt in de huidige diermodellen niet tot nauwelijks in acht genomen. Boostervaccinatiestrategieën worden typisch geëvalueerd in volwassen dieren, waarbij de primaire BCG vaccinatie gegeven wordt op latere leeftijd, met maar een beperkte tijd tussen de primaire BCG vaccinatie en revaccinatie of boosterimmunisatie (9).

Het immuunsysteem van pasgeborenen zit anders in elkaar dan dat van jongvolwassenen en volwassenen. Een neonatale BCG vaccinatie induceert een ander type respons dan een BCG vaccinatie in

(jong)volwassenen. Bovendien vermindert de neonataal geïnduceerde BCG respons van het adaptieve immuunsysteem gedurende het eerste levensjaar (10). Een screening na BCG vaccinatie in pasgeboren humane baby's laat zien dat de BCG respons in het bloed maximaal is tussen de 6 tot 14 weken na vaccinatie, en dat deze gedurende het eerste levensjaar weer afneemt tot beneden een detecteerbaar niveau (10). Een oorzaak daarvan kan zijn, dat de geïnduceerde respons niet de optimale karakteristieken van een TB antigeenspecifieke memory respons heeft (10). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat neonatale T-cellen hogere metabole/glycolitische activiteit vertonen dan adulte T-cellen. Een belangrijke vinding is dat als in neonatale muizen de glycolyse wordt geremd, het fenotype van de memory T-cel respons verandert in die van adulte muizen, in respons op een infectie (11).

Meer recent is ook duidelijk geworden dat BCG naast het induceren van adaptieve responsen, ook een effect heeft op het aangeboren immuunsysteem (12). Dit 'bonus' fenomeen van getrainde immuniteit van het aangeboren immuunsysteem wordt gekarakteriseerd door epigenetische en metabole herprogrammering van cellen van het aangeboren immuunsysteem, met name monocyt, macrofagen en NK-cellen en treedt voornamelijk op na infectie of vaccinatie met levende agentia. Door deze herprogrammering zijn de cellen van het aangeboren immuunsysteem beter in staat om sneller en effectiever op nieuwe infecties te reageren. Dit effect beperkt zich niet tot nieuwe infecties met dezelfde ziekteverwekker, maar resulteert ook in een effectievere afweerreactie tegen andere ziekteverwekkers. Dit is de reden dat BCG vaccinatie, maar bijvoorbeeld ook vaccinatie met het mazelenvaccin, resulteert in lagere sterfte onder kinderen dan verklaard kan worden door bescherming tegen tuberculose of mazelen alleen (13). Een mogelijk mechanisme voor dit positieve effect zou kunnen zijn dat BCG vaccinatie resulteert in veranderde transcriptie in hematopoietische stamcellen in het beenmerg, zoals is aangetoond in muizen (14). Deze stamcellen genereren monocyt en macrofagen met veranderingen op epigenetisch niveau.

Voor het onderzoek naar TB zijn diermodellen beschikbaar in zebrafissen, knaagdieren, koeien en apen (15). Ieder van deze diermodellen heeft uiteraard zijn eigen specifieke kwaliteiten en tekortkomingen (15, 16). Inmiddels zijn er ook onderzoeksgroepen actief om gecontroleerde TB infectiemodellen in de mens te ontwikkelen, maar dit onderzoek bevindt zich nog in een pril en prematuur stadium. Voor een model voor het onderzoek naar het effect van neonatale BCG vaccinatie is het belangrijk dat het proefdier grote voorspellende waarde heeft voor de mens. Een diersoort met grotere overeenkomsten met de mens, op immunologisch, pathologisch en fysiologisch gebied, is de niet-humane primate (NHP), en dan in het bijzonder de makaken (*macaque spp*). TB infectie in makaken heeft grote overeenkomsten met TB infectie in mensen, met betrekking tot klinische symptomen, zowel pulmonair als extrapulmonair (17). Dit model wordt veel gebruikt voor TB vaccin ontwikkeling (17, 18).

Neonatale vaccinatie in diermodellen wordt tot op heden slechts op zeer beperkte schaal gedaan (19-22). Deze aanvraag richt zich op nabootsing van de klinisch relevante situatie door apen neonataal te vaccineren, zodat op jongvolwassen leeftijd revaccinatie of boosterimmunisatiestrategieën getest kunnen worden, verscheidene jaren nadat het BCG vaccin kort na geboorte is toegediend.

Vanwege de lange levensduur van de species zitten er meerdere jaren tussen de neonatale BCG vaccinatie en het bereiken van de jongvolwassen leeftijd, de leeftijd waarop de boostervaccinatie gegeven zal kunnen worden. Er is een aantal verschillende vaccinaties en vaccinatiestrategieën welke getest zal worden in de neonataal-gevaccineerde dieren op het moment dat zij de jongvolwassen leeftijd bereikt hebben. Dit kunnen nieuw te ontwikkelen vaccins zijn, welke over een aantal jaren beschikbaar zullen zijn, maar ook revaccinatie met BCG is een onderwerp van studie in de kliniek na de recente bevindingen van een verlaagd risico op TB na BCG revaccinatie in volwassen in endemische gebieden (7). Recent is beschreven dat vaccineren met BCG via een alternatieve, mucosale route, een verbeterde bescherming biedt ten opzichte van de standaard intradermale toediening (23). Terwijl een meerjarige perspectief aan de basis ligt van deze aanvraag, richt deze zich alleen op het vaccineren van pasgeboren resusapen met BCG, zodat deze als ze (jong)volwassen zijn, beschikbaar zijn voor de evaluatie van TB booster- en/of re-vaccinatiestrategieën.

Tevens is een meer fundamenteel wetenschappelijk doel van deze aanvraag om de immunologische signaturen en effecten van mucosale BCG vaccinatie in neonataal gevaccineerde dieren te bestuderen. Deze kennis vergroot niet alleen ons inzicht in het diemodel, maar is ook van groot belang voor de ontwikkeling van (re)vaccinatiestrategieën in de endemische gebieden waar neonatale BCG vaccinatie en tuberculose morbiditeit en mortaliteit realiteit is.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het project heeft als hoofddoel het creëren van een cohort van neonataal BCG gevaccineerde resusapen en het bestuderen van de daar uit volgende specifieke adaptieve en niet-specifieke aangeboren afweer, om in de toekomst BCG revaccinatie en/of boostervaccinatie in dit relevante model te kunnen evalueren. Als de gevaccineerde dieren de (jong)volwassen leeftijd hebben bereikt (3,5-5 jaar) zullen ze gebruikt worden om de TB boostervaccinatiestrategieën te testen. Vervolgens zullen de dieren geïnfecteerd worden met TB, om de effecten van de boostervaccinatie op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie te evalueren.

Het instituut waar dit project zal worden uitgevoerd heeft beschikking over een grote fokkolonie van resusapen. De gevaccineerde dieren zullen in de fokgroepen blijven. Op het instituut is de infrastructuur en de expertise aanwezig om TB infectie studies veilig, op DM-3+ en ML-3 niveau uit te voeren (24-28).

Resusapen bereiken gemiddeld een leeftijd van 20 jaar in het wild, maar in gevangenschap worden ze soms wel 30 jaar oud. Mannetjes bereiken de puberteit op 4-jarige leeftijd en zijn volwassen rond hun achtste jaar. Vrouwtjes bereiken de vruchtbare leeftijd als ze ongeveer 3 jaar zijn en blijven tot op hoge leeftijd reproductief. Resusapen kennen een geboorteseizoen, lopend van maart tot en met juli. Deze aanvraag omvat 5 geboorteseizoenen, zodat we een voldoende aantal resusbaby's zullen kunnen vaccineren. Vanwege de lange levensduur van de species zitten er meerdere jaren tussen de neonatale BCG vaccinatie en het bereiken van de jongvolwassen leeftijd, de leeftijd waarop de boostervaccinatie gegeven zal kunnen worden. De studies waarin de TB boostervaccinaties worden gegeven en de dieren met TB worden geïnfecteerd duren op zijn minst 6 maanden (24-28). Doordat voor de TB boostervaccinatie en TB infectiestudies cohorten van meerdere jaren samen gebruikt zullen worden, beslaat de tijdsduur tussen vaccinatie van het eerste cohort en TB infectie van het laatste cohort meer dan de toegestane maximale looptijd van een projectvergunning. Het doel van deze aanvraag is beperkt zich daarom tot het vaccineren van pasgeboren resusapen met BCG, zodat deze als ze (jong)volwassen zijn, beschikbaar zijn voor de evaluatie van TB boostervaccinatiestrategieën.

Als tweede doel heeft deze aanvraag het in kaart brengen van de responsen van het adaptieve en van het aangeboren immuunsysteem na neonatale BCG vaccinatie. Rond de piek van de door BCG geïnduceerde respons in humane baby's (10), tussen 6 en 14 weken postvaccinatie, zal een bloedsample van de dieren worden afgenomen, om de BCG respons in neonatale apen te kwantificeren en karakteriseren. De respons zal worden vergeleken met wat gepubliceerd is over BCG vaccinaties in humane baby's (10), alsmede wat er bekend is over de effecten van BCG vaccinatie in adulte NHP (9, 23, 28, 29). Mogelijk zal dat ook meer inzicht opleveren in de validiteit van neonatale versus adulte BCG vaccinatie in NHP TB studies.

BCG vaccinaties hebben geen effect op de gezondheid van de dieren en er is daarom maar een minimale impact op dierenwelzijn te verwachten. De dieren blijven in de fokkolonie en hun gezondheid en welzijn zullen worden bewaakt als onderdeel van de normale gezondheidsbewaking van de fokkolonie.

Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de evaluatie van booster vaccinatie

of revaccinatie in de neonataal BCG gevaccineerde resus makaken zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.

Referenties bij 3.1 en 3.2

- [1] Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1430
- [2] Khan N, Mendonca L, Dhariwal A, Fontes G, Menzies D, Xia J, et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.* 2019
- [3] Hawn TR, Day TA, Scriba TJ, Hatherill M, Hanekom WA, Evans TG, et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(4):650
- [4] Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, Sugimoto JD, Longini IM, Jr., Dye C, et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(33):13980
- [5] Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g4643
- [6] Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet.* 2006;367(9517):1173
- [7] Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med.* 2018;379(2):138
- [8] Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG - implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(8):656
- [9] Darrah PA, DiFazio RM, Malello P, Gideon HP, Myers AJ, Rodgers MA, et al. Boosting BCG with proteins or rAd5 does not enhance protection against tuberculosis in rhesus macaques. *NPJ Vaccines.* 2019;4:21
- [10] Soares AP, Kwong Chung CK, Choice T, Hughes EJ, Jacobs G, van Rensburg EJ, et al. Longitudinal changes in CD4(+) T-cell memory responses induced by BCG vaccination of newborns. *J Infect Dis.* 2013;207(7):1084
- [11] Tabillas C, Wang J, Liu X, Locasale JW, Smith NL, Rudd BD. Cutting Edge: Elevated Glycolytic Metabolism Limits the Formation of Memory CD8(+) T Cells in Early Life. *J Immunol.* 2019
- [12] Freyne B, Donath S, Germano S, Gardiner K, Casalaz D, Robins-Browne RM, et al. Neonatal BCG Vaccination Influences Cytokine Responses to Toll-like Receptor Ligands and Heterologous Antigens. *J Infect Dis.* 2018;217(11):1798
- [13] Moorlag S, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(12):1473
- [14] Kaufmann E, Sanz J, Dunn JL, Khan N, Mendonca LE, Pacis A, et al. BCG Educates Hematopoietic Stem Cells to Generate Protective Innate Immunity against Tuberculosis. *Cell.* 2018;172(1-2):176
- [15] Myllymaki H, Niskanen M, Oksanen KE, Ramet M. Animal models in tuberculosis research - where is the beef? *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10(8):871
- [16] Cardona PJ, Williams A. Experimental animal modelling for TB vaccine development. *Int J Infect Dis.* 2017;56:268
- [17] Pena JC, Ho WZ. Monkey models of tuberculosis: lessons learned. *Infect Immun.* 2015;83(3):852
- [18] 10.2.e
- [19] Kamath AT, Rochat AF, Valenti MP, Agger EM, Lingnau K, Andersen P, et al. Adult-like anti-mycobacterial T cell and in vivo dendritic cell responses following neonatal immunization with Ag85B-ESAT-6 in the IC31 adjuvant. *PLoS one.* 2008;3(11):e3683
- [20] Thom ML, McAulay M, Vordermeier HM, Clifford D, Hewinson RG, Villarreal-Ramos B, et al. Duration of immunity against *Mycobacterium bovis* following neonatal vaccination with bacillus Calmette-Guérin Danish: significant protection against infection at 12, but not 24, months. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1254

- [21] Wood MP, Wood LF, Templeton M, Fisher B, Lippy A, Jones CI, et al. Transient Immune Activation in BCG-Vaccinated Infant Rhesus Macaques Is Not Sufficient to Influence Oral Simian Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis.* 2019
- [22] Ramos L, Obregon-Henao A, Henao-Tamayo M, Bowen R, Izzo A, Lunney JK, et al. Minipigs as a neonatal animal model for tuberculosis vaccine efficacy testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 2019;215:109884
- [23] Dijkman K, Sombroek CC, Vervenne RAW, Hofman SO, Boot C, Remarque EJ, et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. *Nat Med.* 2019;25(2):255
- [24] Langermans JA, Doherty TM, Vervenne RA, van der Laan T, Lyashchenko K, Greenwald R, et al. Protection of macaques against *Mycobacterium tuberculosis* infection by a subunit vaccine based on a fusion protein of antigen 85B and ESAT-6. *Vaccine.* 2005;23(21):2740
- [25] 10.2.e
- [26]
- [27] Rahman S, Magalhaes I, Rahman J, Ahmed RK, Sizemore DR, Scanga CA, et al. Prime-boost vaccination with rBCG/rAd35 enhances CD8(+) cytolytic T-cell responses in lesions from *Mycobacterium tuberculosis*-infected primates. *Mol Med.* 2012;18:647
- [28] Langermans JA, Andersen P, van Soolingen D, Vervenne RA, Frost PA, van der Laan T, et al. Divergent effect of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination on *Mycobacterium tuberculosis* infection in highly related macaque species: implications for primate models in tuberculosis vaccine research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001;98(20):11497
- [29] 10.2.e

3.3 Belang

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

Het doel van deze aanvraag is om cohorten resusmakaken te creëren die neonataal worden gevaccineerd met BCG. Ter vergelijking zijn niet-gevaccineerde cohort-gematchte controles nodig en de dieren beschikbaar te stellen voor TB boostervaccinevaluatie en TB infectiestudies.

Het unieke van deze studie is dat binnen het instituut de infrastructuur aanwezig is om grotere cohorten neonataal BCG te vaccineren en deze dieren te laten opgroeien in grote fokgroepen die de groepsstructuur van dieren in het wild zo goed mogelijk benaderen.

Deze benadering om neonataal BCG gevaccineerde cohorten van resusapen beschikbaar te maken, wordt door het Bill & Melinda Gates Foundation gestuurde CTVD initiatief (Collaboration for TB Vaccine Discovery) en haar NHP Research Community grote waarde toegedicht. De verkregen informatie met betrekking tot de ontwikkeling van een BCG vaccinatie respons in neonatale apen, en de mogelijkheid om deze te vergelijken met wat gepubliceerd is over deze respons in humane baby's (10, 12) zal een belangrijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling van neonatale vaccinatie strategieën.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Het project heeft als hoofddoel vaccinatie strategieën te ontwikkelen voor BCG gevaccineerde (jong)volwassenen. Zij vormen de grootste bron van verspreiding van TB. Om dit te modeleren in resusapen zijn een aantal componenten van belang:

1. BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen en kwantificering en karakterisering van de door BCG geïnduceerde immuunrespons.
2. Vergelijking van de respons in BCG gevaccineerde dieren met niet-gevaccineerde controle dieren
3. De neonataal geïnduceerde BCG respons moet worden versterkt met een booster vaccin wanneer de dieren de jongvolwassen leeftijd (3,5 tot 5 jaar) hebben bereikt. Het effect van het boostervaccin op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie zal worden geëvalueerd door middel van een TB infectie studie. Dit deel van het project is niet beschreven in deze projectaanvraag, omdat het tijdsbeslag van het geheel langer is dan de maximum toegestane looptijd voor een projectaanvraag. Wel past deze fase van het project binnen de reeds afgegeven vergunning AVD10.2.g

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

Resusapen worden gevaccineerd met BCG binnen 1 dag tot 6 weken na de geboorte, overeenkomstig met zoals dat ook gebeurt als onderdeel van de nationale vaccinatieprogramma's waarin BCG is opgenomen. Het effect van booster TB vaccinatie en TB infectie in gevaccineerde dieren zal vergeleken worden met dieren die niet neonataal gevaccineerd zijn met BCG. Daarom zal een cohort dieren dat opgroeit onder dezelfde omstandigheden als de BCG gevaccineerde dieren als controlegroep. Bij de gevaccineerde en niet-gevaccineerde dieren zal bloed worden afgenomen om de door BCG geïnduceerde respons te kunnen kwantificeren en karakteriseren. Dit is beschreven in type dierproef 1: Neonatale BCG vaccinatie in resusapen.

Om pasgeboren resusbaby's te kunnen vaccineren en te kunnen bloeden postvaccinatie, is het nodig om de moederdieren ook te sederen. Dit is ook beschreven in type dierproef 1.

Gevaccineerde dieren en niet-gevaccineerde cohort-gematchte dieren blijven in de fokgroepen en hun gezondheid en welzijn zullen worden bewaakt als onderdeel van de normale gezondheidsbewaking van de fokkolonie, totdat ze zullen worden gebruikt in een TB booster vaccinatie en TB infectie studie.

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.

Gestreefd wordt om per jaar aan het eind van het geboorteseizoen tussen de 20 en 30 gevaccineerde dieren te hebben, en tussen de 8 en 12 cohort-gematchte controles. Om een aantal boostervaccinatiestrategieën naast elkaar te kunnen testen en een positieve en een negatieve controlegroep te kunnen includeren, bij een groepsgrootte van 6 tot 10 dieren per groep, zullen (delen van) cohorten van 2 tot 3 geboortejaren samen in 1 studie gebruikt worden. Ook in de huidige TB vaccin studies worden dieren van verschillende geboortejaren samen in 1 studie gebruikt.

Om meerdere studies uit te kunnen voeren, zullen daarom gedurende 5 jaar tussen de 20 en 30 baby's per jaar gevaccineerd worden.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Neonatale BCG vaccinatie in resusapen
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

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	Neonatale BCG vaccinatie in resusapen

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.

Pasgeboren resusapen zullen eenmalig worden gevaccineerd met BCG wanneer ze tussen de 1 dag en 6 weken oud zijn. Dit is overeenkomstig met zoals dat ook gebeurt als onderdeel van de wereldwijde nationale vaccinatieprogramma's waarin BCG is opgenomen, met daarbij de verschillen in levensduur in acht genomen. De primaire uitkomstparameter is het hebben van een cohort van tussen de 20 en 30 BCG gevaccineerde dieren aan het eind van ieder geboorteseizoen. De door BCG opgewekte immuunrespons van zowel het adaptieve als het aangeboren immuunsysteem zal in deze dieren worden gekarakteriseerd door middel van analyse van het bloed. Per jaar zullen 8 tot 12 dieren als cohort gematchte controles worden gebruikt om de responsen in de BCG gevaccineerde dieren te kunnen vergelijken met de responsen in niet-gevaccineerde dieren. Bij deze dieren zal geen vaccinatie worden uitgevoerd, maar zal wel gelijktijdig met de BCG gevaccineerde dieren een bloedafname worden gedaan. Dit is noodzakelijk, omdat ten tijde van vaccinatie geen bloed wordt afgenomen, vanwege de kwetsbaarheid van de baby's. De gevaccineerde dieren kunnen dus niet dienen als hun eigen controles. Tevens kunnen de niet-gevaccineerde dieren gebruikt worden als negatieve controles in de toekomstige TB boostervaccinatie en infectiestudies. Deze fase van boostervaccinatie en TB infectie is niet beschreven in deze projectaanvraag. Om deze handelingen (vaccinatie en bloedafname) bij de baby's te kunnen uitvoeren, is het nodig om de moederdieren te sederen.

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.

Pasgeboren resusaap baby's worden intradermaal gevaccineerd met BCG wanneer ze tussen de 1 dag en 6 weken oud zijn. Dit gebeurt terwijl de baby's vastgeklampt zitten op de moeder. De baby's hoeven daarvoor niet gesedeerd te worden. De door BCG geïnduceerde respons zal worden gemeten in de periode dat deze piek naar verwachting maximaal is (6 tot 14 weken na vaccinatie) en nogmaals ongeveer een half jaar na

vaccinatie. Hiervoor zal bloed worden afgenomen bij de resusbaby's, die hiervoor licht gesedeerd zullen worden.

Op het moment dat de baby's gevaccineerd worden en als bloed wordt afgenomen, zullen ook anus- en mondsaps worden afgenomen om mogelijke effecten van vaccinatie op het microbloom te bestuderen.

Bij de moeders van baby's die met BCG worden gevaccineerd, zal dus driemaal sedatie nodig zijn en bij de moeders van de controle baby's tweemaal. Er zullen verder geen experimentele handelingen op de moederdieren worden gedaan.

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

Voor de TB boosterevaluatie en infectiestudies zal een powercalculatie worden gedaan om de groepsgrootte te berekenen op basis van eerdere resultaten in vergelijkbare studies. Afhankelijk van de te testen hypothese en het verwachte effect ligt het aantal dieren per groep meestal tussen de 6 tot 10 dieren per groep. De verwachting is dat cohorten van 2 tot 3 geboortejaren samen gebruikt worden in 1 studie om een aantal booster vaccinatie strategieën naast elkaar te kunnen testen en een positieve en een negatieve controlegroep te kunnen includeren.

Door gedurende 5 jaar 20 tot 30 resusbaby's per jaar te vaccineren, zullen meerdere studies uitgevoerd kunnen worden.

Hieruit volgt dat ook 30-40 moederdieren per jaar handelingen zullen ondergaan die moeten worden beschouwd als dierproef.

Resusapen kunnen meerdere jaren achter elkaar elk jaar een baby krijgen. Het totale aantal moederdieren in proef zal daarom lager zijn dan het totale maximale aantal pasgeboren dieren.

B. De dieren

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

Resusapen (*Macaca mulatta*), neonataal, M/V, n=200 + reproductieve moederdieren n<200 (naar verwachting maximaal 120).

Zowel resusmakaken als Java apen (ook een makaaksoort) worden veel gebruikt in TB onderzoek. Resusapen hebben in het kader van deze studie het voordeel boven Java apen, dat ze een geboorteseizoen kennen. Dat maakt het gemakkelijker het vaccineren en bloeden van dieren in een fokgroep uit te voeren. Neonatale dieren zijn nodig omdat BCG vaccinaties in mensen ook gebeurt bij pasgeboren baby's. Mannetjes en vrouwtjes zullen worden gebruikt. In toekomstige TB booster vaccin en infectie studies zal worden gestratificeerd voor geslacht.

Het gemiddelde aantal benodigde pasgeboren dieren per jaar ligt naar verwachting tussen de 30 en 40 per jaar. Het totale aantal in 5 jaar wordt gesteld op maximaal 200.

Verder worden volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd uit de fokkolonie van het instituut gebruikt. Het maximum ligt op 200 dieren in 5 jaar, maar is in werkelijkheid lager, zoals hierboven beschreven.

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.

De gevaccineerde baby's en de cohort-gematchte niet-gevaccineerde controles zullen in principe worden gebruikt in TB boostervaccinevaluatiestudies en dat valt niet onder de definitie van hergebruik. Echter, de dieren die uiteindelijk mogelijk niet in TB booster vaccinatie studies zullen worden gebruikt, kunnen worden hergebruikt in andere dierproeven. De verwachting is echter dat alle dieren in TB boostervaccinevaluatiestudies gebruikt zullen worden en dat er dus geen dieren zullen worden hergebruikt.

De meeste moederdieren in de fok zijn niet eerder gebruikt in dierproeven, maar een enkeling wel. In dat geval is er dus sprake van hergebruik.

Nadat de moederdieren in deze dierproef zijn geweest, is er geen wettelijk bezwaar voor hergebruik daarna. De dieren zijn alleen niet inzetbaar voor experimenten waarvoor zwangerschap een exclusie criterium is. Hergebruik zal plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1° van de Wet op de Dierproeven.

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

- Vaccinatie is een immunologisch proces waar tot op heden geen alternatief voor is waarvoor geen levende organismen nodig zijn.
- De keuze voor niet-humane primaten is ingegeven door het feit dat vaccinatieresponsen, alsook een TB infectie in knaagdieren anders verloopt dan in primaten.

Verfijning

- De baby blijft tijdens vaccinatie aan het moederdier vastgeklampt zitten. Voor de bloedafname zal een lichte sedatie worden toegepast, maar de baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.
- Door de moeders te sederen alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren, wordt bij de moeders de stress van deze procedure minimaliseren.

Vermindering

- Door moederdieren meerdere malen te hergebruiken, wordt het totale aantal moederdieren verminderd ten opzichte van als voor elk jaar nieuwe moederdieren worden geselecteerd.
- De proefopzet laat geen ruimte voor verdere vermindering van het aantal baby's in de proef. Het is wenselijk om meerdere TB vaccin booster strategieën naast elkaar te testen. Om deze neonatale BCG gevaccineerde cohorten beschikbaar te hebben als de dieren volwassen zijn, is het nodig om ze nu te vaccineren in voldoende aantallen.

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

De stress bij de moeders door het uitvoeren van de biotechnische handelingen bij de baby's wordt geminimaliseerd door de moederdieren te sederen.

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.

NVT, dit is geen wettelijk vereist onderzoek.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1> Ongerief van het bijkomen van de sedatie

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1> Het bijkomen uit de sedatie kan als onaangenaam worden ervaren.

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

Sedatie is de gangbare procedure voor het uitvoeren van biotechnische handelingen bij makaken. Onderdeel van de procedure is het monitoren van de dieren totdat ze volledig wakker zijn. De dierenarts wordt geconsulteerd in geval van problemen.

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.

Voor de baby's wordt het ongerief van vaccinatie en bloedafname onder lichte sedatie beschouwd als mild ongerief. Voor de moederdieren wordt het ongerief van sedatie beschouwd als mild ongerief.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: [Kasbeheer](#)
Onderwerp: Betaalgegevens AVD 10.2.g
Datum: dinsdag 21 januari 2020 14:33:50

Er is een nieuwe aanvraag ontvangen. Hiervoor is een factuur verstuurd. Hieronder de gegevens t.b.v. het opboeken van de factuur.

NAW-gegevens:

10.2.g
[Redacted]

Factuurdatum: 21-01-2020
Factuurnummer: 209247
Aanvraagnummer: AVD 10.2.g
Factuurbedrag: EUR 1.389,00

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: Info-zbo
Aan: 10.2.e
Cc:
Onderwerp: AVD 10.2.g
Datum: dinsdag 21 januari 2020 14:38:42
Bijlagen: [OntvangstBevestiging.pdf.html](#)

Geachte heer 10.2.e

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw aanvraag AVD 10.2.g aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

.....
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 280028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 10.2.g
Bijlagen
2

Datum 21 januari 2020
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e ,

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 20 januari 2020. Het gaat om uw project "Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD 10.2.g . Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@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.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

21 januari 2020

Aanvraagnummer:

AVC 10.2.g



Gegevens aanvrager

Uw gegevens

10.2.g

Deelnemersnummer NVWA:

Naam instelling of organisatie:

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

10.2.e

Straat en huisnummer:

10.2.g

Postbus:

Postcode en plaats:

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

10.2.e

Functie:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

10.2.e

Functie:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag

Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve
gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve
gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 maart 2020
Geplande einddatum: 31 december 2024
Titel project: Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie
Titel niet-technische samenvatting: Vaccinatie van pasgeboren resusapen voor ontwikkeling van vaccins tegen tuberculose
Naam DEC: 10.2.g
Postadres DEC:
E-mailadres DEC:

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.389,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Ondertekening

Naam: 10.2.e
Functie:
Plaats:
Datum:



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g
10.2.e
10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD 10.2.g
Bijlagen
2

Datum 21 januari 2020
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 21 januari 2020
Vervaldatum: 20 februari 2020
Factuurnummer: 209247

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD 10.2.g	€ 1.389,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

Van: 10.2.e
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: Re: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g
Datum: dinsdag 21 januari 2020 15:42:56

10

Geachte leden van de CCD,
Hierbij bevestig ik de ontvangst van de projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g. Wij zullen de aanvraag in behandeling nemen en bespreken in de vergadering van 23 januari 2020.

Vriendelijke groeten,

10.2.e

Van:

Beantwoorden - Aan:

Datum: dinsdag 21 januari 2020 om 15:17

Aan: DEC

Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g

Geachte leden van 10.2.g

7

8

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie" en aanvraagnummer: AVD 10.2.g.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 21-01-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 21-01-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

10.2.g



10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: dinsdag 21 januari 2020 15:24
Aan: 10.2.e
CC:
Onderwerp: Verzoek om advies AVD 10.2.g verstuurd aan DEC

9

Geachte meneer, mevrouw,

Op 20-01-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie" met aanvraagnummer AVD 10.2.g.

Uw aanvraag is naar 10.2.g gestuurd. Zij zal hierover advies aan de CCD uitbrengen. Als de DEC vragen heeft, zal zij contact met u opnemen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



23 JAN 2020

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

<p>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></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <input type="text" value="10.2.g"/></p> <p><input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen</p>
<p>1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.</p>	<p>Naam instelling of organisatie <input type="text" value="10.2.g"/></p>
<p>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></p>	<p>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde <input type="text" value="10.2.e"/></p> <p>KvK-nummer <input type="text" value="10.2.g"/></p> <p>Straat en huisnummer <input type="text"/></p> <p>Postbus <input type="text"/></p> <p>Postcode en plaats <input type="text"/></p> <p>IBAN <input type="text"/></p> <p>Tenaamstelling van het rekeningnummer <input type="text"/></p>
<p>1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.</p>	<p>(Titel) Naam en voorletters <input type="text" value="10.2.e"/> <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</p> <p>Functie <input type="text"/></p> <p>Afdeling <input type="text"/></p> <p>Telefoonnummer <input type="text"/></p> <p>E-mailadres <input type="text"/></p>
<p>1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.</p>	<p>(Titel) Naam en voorletters <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</p> <p>Functie <input type="text"/></p> <p>Afdeling <input type="text"/></p> <p>Telefoonnummer <input type="text"/></p> <p>E-mailadres <input type="text"/></p>

- 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 01 - 03 - 2020
- Einddatum 31 - 12 - 2024
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins tegen tuberculose
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC 10.2.g
- Postadres
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1350 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- 1 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 1.7). De ondergetekende verklaart:

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

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

17

Van: 10.2.e namens Info-zbo
Aan: [redacted]
Bcc: 10.2.e
Onderwerp: RE: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD 10.2.g
Datum: dinsdag 25 februari 2020 16:37:00

Geachte meneer 10.2.e
Dank voor uw advies, de stukken zijn in goede orde ontvangen.
Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.
Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e
www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e

Verzonden: dinsdag 25 februari 2020 15:46

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD 10.2.g

Geachte leden van de CCD,

Hierbij zend ik u het advies van de 10.2.g betreffende aanvraag projectvergunning AVD 10.2.g. Tevens zijn bijgesloten die onderdelen van de aanvraag die naar aanleiding van de vragen van de DEC gewijzigd zijn en waar dit advies dus betrekking op heeft.

Vriendelijke groeten,

10.2.e
[redacted]

12

10.2.g
[redacted]

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: AVD10.2.g
2. Titel van het project: BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose

Titel van de NTS: BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose

- 3.
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning

5. Contactgegevens DEC:

- naam DEC: 10.2.g
- telefoonnummer contactpersoon: 10.2.e
- mailadres contactpersoon: 10.2.g

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

- ontvangen door DEC: 21-01-2020
- aanvraag compleet: 21-01-2020
- in vergadering besproken: 23-01-2020
- anderszins behandeld
- termijnonderbreking(en) van 29-01-2020 / tot 07-02-2020
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
- aanpassing aanvraag: 07-02-2020
- advies aan CCD: 25-02-2020

7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.

De aanvrager heeft het projectvoorstel afgestemd met de IvD en het met instemming van de IvD ingediend

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest. Bij vragen die gericht zijn op het compleet maken van de aanvraag (aanvullingen achtergrond informatie etc) kan bij punten 8 en 9 worden volstaan met de vermelding van het type vragen en de vermelding dat de aanvraag op de desbetreffende onderdelen is aangepast of dat de antwoorden in de aanvraag zijn verwerkt. Bij vragen die gericht zijn op het verkrijgen van verklaringen voor keuzes die door de aanvrager gemaakt worden, kan niet worden volstaan met het weergeven van de strekking van de antwoorden tenzij de antwoorden volledig in de aanvraag zijn opgenomen. Als dat het geval is, moet dat in het DEC advies worden benoemd en in de aanvraag inzichtelijk worden gemaakt.

8. Eventueel horen van aanvrager n.v.t.

- Datum
- Plaats
- Aantal aanwezige DEC-leden
- Aanwezige (namens) aanvrager
- Gestelde vraag / vragen
- Verstrek(e) antwoord(en)
- Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 29-01-2020
- Gestelde vraag/vragen: Waarom kunnen booster TBC vaccinatie strategieën niet in de mens getest worden en zijn hiervoor niet-humane primaten nodig? Nadere onderbouwing van het benodigde aantal dieren, betere omschrijving van de beoogde behandeling van de dieren en uitkomstparameters, nadere omschrijving van de nadelige effecten van de behandeling, enkele tekstuele aanpassingen.
- Datum antwoord: 07-02-2020
- Verstrek(e) antwoord(en): De noodzaak voor het gebruik van non-humane primaten is beter onderbouwd, alsmede het aantal dieren. Systemische en lokale effecten van vaccinatie zijn uitgelegd en de gevolgen voor hergebruik zijn verduidelijkt. Tekstuele aanpassingen zijn doorgevoerd.
- De antwoorden hebben wel geleid tot aanpassing van de aanvraag

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren: De commissie heeft voldoende expertise, inbegrepen bacteriële infectieziekten, vaccin onderzoek, immunologie, onderzoek met niet-humane primaten, en toepassing van alternatieven op deze gebieden. Ook is er voldoende expertise op het gebied van ontwerp van proeven, de proefdiergeneeskundige praktijk, het houden en verzorgen van dieren, de ethiek en van proefdieren en hun bescherming. De DEC heeft ervaring met het beoordelen van vaccin onderzoek tegen TB infectie in niet-humane primaten.
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom. Er waren geen conflicterende belangen bij de beoordeling van dit voorstel.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. Dit project betreft het uitvoeren van een BCG vaccinatie in neonatale resusapen met als doel om zo een cohort dieren te creëren, waarin in een later stadium, buiten afbakening van het aangevraagde project, booster vaccinatie strategieën kunnen worden uitgetest. In het huidige voorstel wordt alleen toestemming gevraagd voor het met BCG vaccineren van neonatale resusapen en voor een bloedafname kort (tussen 6 en 14 weken) en een half jaar na vaccinatie om hierin de door BCG opgewekte immuunrespons te kunnen meten. Tevens zal voor het vormen van een controle groep bij een aantal neonatale resusapen die in hetzelfde seizoen worden geboren geen vaccinatie worden gegeven, maar wel twee maal bloed worden afgenomen. De dieren, zowel uit de BCG

vaccinatie als uit de controle groep, blijven bij hun moeders in de oorspronkelijke fokgroep en vormen zo een cohort voor toekomstige dierexperimenten waarin booster vaccinatie strategieën in jongvolwassenen zullen worden getest. Voor dergelijke vervolgstudies is reeds een projectvergunning verleend (AVD^{10.2.g}). Aangezien de in de huidige aanvraag met BCG gevaccineerde neonaten pas op 3 tot 4 jarige leeftijd ingezet kunnen worden als jongvolwassenen voor vervolgstudies zal de projectvergunning AVD^{10.2.g} dan reeds verlopen zijn en zal voor de vervolgstudies een nieuwe aanvraag moeten worden ingediend. De huidige aanvraag bevat slechts één onderdeel en daarbinnen vormen het toedienen van het vaccin en de twee vervolgbloedingen voor het bepalen van de immuunrespons een logisch geheel. Ook is er voldoende samenhang met de in projectvergunning AVD^{10.2.g} beschreven rationale en de daar in bijlage 1 beschreven dierproeven voor het evalueren van effectiviteit en veiligheid van nieuwe preventieve behandelmethodes tegen TBC in niet-humane primaten. Het ontwikkelen van vaccinatie strategieën binnen een setting van reeds eerder toegediende BCG vaccinatie aan pasgeborenen past binnen de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gestelde doelen en internationale ontwikkelingen. Daarmee vormt dit project een samenhangend geheel en sluit aan bij de eerdere projectvergunning AVD^{10.2.g}.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Wet Natuurbescherming). Er is, zover de DEC kan overzien, geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het wettelijk kader van de Wod (beperking van de maximale projectduur) maakt dat nu allereerst de neonatale vaccinatie wordt voorgelegd.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel. De aangegeven doelcategorieën, te weten 'fundamenteel' en 'translationeel of toegepast onderzoek' sluiten aan bij het projectvoorstel. In deze projectaanvraag worden neonatale resusapen gevaccineerd met BCG om zodoende een cohort van dieren te creëren waarin later, als de dieren de jongvolwassen leeftijd hebben bereikt, de veiligheid en effectiviteit van nieuwe kandidaat (booster) vaccins tegen TBC getest kunnen worden. Deze strategie komt zeer sterk overeen met de huidige praktijk bij de mens en kan daardoor in hoge mate als translationeel worden aangemerkt. Het tweede doel van het project, namelijk het in kaart brengen van de responsen van het immuunsysteem na neonatale BCG vaccinatie, is van belang voor het verkrijgen van meer inzicht in verschillen tussen de

immunreactie bij neonaten versus jongvolwassenen en is als fundamenteel onderzoek aan te merken.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld. Dit project betreft het uitvoeren van een BCG vaccinatie in neonatale resusapen met als doel om zo een cohort dieren te creëren, waarin in een later stadium booster vaccinatie strategieën kunnen worden uitgetest. Daarmee wordt ook nader inzicht verkregen in de immunresponsen volgend op deze vaccinatie, het korte termijn doel. Het lange termijn doel van dit project is om dieren te verkrijgen waarmee onderzoek gedaan kan worden naar werkzaamheid en veiligheid van booster vaccinatie op jongvolwassen leeftijd. Het uiteindelijke doel, het ontwikkelen van een vaccinatie strategie voor jongvolwassenen, sluit volledig aan bij het directe doel. Deze doelstellingen passen zeer goed binnen één van de strategieën van de WHO om het aantal doden ten gevolge van TBC in 2035 met 95% te verminderen, namelijk om de door BCG opgewekte respons door vaccinatie van pasgeborenen te versterken met behulp van boostervaccinatie op jongvolwassen leeftijd.
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*). De belangrijkste belanghebbenden in dit deels translationele en deels fundamentele project zijn de samenleving, de te beschermen personen, de proefdieren en het onderzoeksveld. Het belang van de aanvrager is gelegen in het leveren van een substantiële bijdrage aan betere bescherming van de bevolking tegen TBC door vaccinatie.

Het belang voor de samenleving is dat infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en verspreiding onder de menselijke populatie voorkomen wordt. Dit resulteert in een sterke verbetering van de gezondheid van grote groepen mensen, een sterke beperking van de uitgaven voor verpleging en medicatie en minder verlies in economische productiviteit.

Voor de te beschermen personen is het beschikbaar komen van een effectief vaccin tegen TBC van groot belang, aangezien het infectie met *Mycobacterium tuberculosis* of de ernst van de ziekteverschijnselen en sterfte kan voorkomen c.q. verminderen. In de landen waar TBC endemisch voor komt worden mensen al kort na de geboorte met BCG gevaccineerd. Alhoewel hierdoor veel kindersterfte voorkomen wordt, is er geen bescherming meer tegen infectie en ziekte

op (jong) volwassenen leeftijd. Een effectief vaccin tegen TBC dat ook (jong) volwassenen beschermt moet tevens werkzaam zijn in een situatie waarin reeds eerder BCG vaccinatie kort na de geboorte is gegeven.

Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: De integriteit van de dieren zal worden aangetast (ze zullen met name levenslang niet meer immunologisch naïef zijn voor BCG). Ook zullen de dieren stress ondervinden en enige mate van pijn; deze nadelige effecten zijn echter van voorbijgaande aard. Dit geldt zowel voor de moeders (die alleen sedatie en geen verdere behandeling krijgen) als de baby's. Ook andere dieren in de fokgroep kunnen stress ondervinden door de handelingen met de proefdieren.

Het onderzoeksveld krijgt nieuwe informatie die wordt gedeeld binnen de internationale research consortia en d.m.v. publicatie(s). Dit onderzoek kan leiden tot meer inzicht in de door BCG opgewekte immunresponsen in neonaten versus jongvolwassenen, waarmee meer inzicht verkregen wordt in de werking en de ontwikkeling in de tijd van het immuunsysteem in het algemeen. Het belang van de instelling ligt op continuering en uitbouwen van dit expertiseterrein en de beschikbaarheid van een fokkolonie biedt bij uitstek de mogelijkheden om deze ontwikkelingen m.b.t. boostervaccinaties bij volwassenen te ondersteunen.

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken? Er zijn geen substantiële milieueffecten te verwachten binnen de kaders of ten gevolge van dit project.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. De onderzoeksgroep heeft een ruime ervaring met het onderzoek van TBC vaccins in niet-humane primaten en het instituut heeft veel ervaring met het werken met niet-humane primaten, zowel in experimentele setting als in fokgroepen. De beschikbaarheid van fokgroepen binnen het instituut schept een unieke situatie, waarin TBC vaccin onderzoek gedaan kan worden tegen een achtergrond van BCG vaccinatie kort na de geboorte.
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. In de praktijk

zal een nieuw vaccin tegen TBC meestal gegeven gaan worden aan mensen die al vroeg na de geboorte met BCG gevaccineerd zijn. Daarom is het belangrijk om vaccins te ontwikkelen die in deze setting werkzaam zijn. In het huidige project worden pasgeboren resusapen met BCG gevaccineerd om zodoende een cohort dieren te creëren waarbij vervolgens nieuwe vaccin kandidaten in een latere levensfase kunnen worden uitgetest. De gekozen strategie sluit goed aan op de vaccinatie praktijk bij mensen. Aangezien de tussenliggende tijd de 5 jaar (maximale duur van projectvergunning) zal overschrijden is het niet mogelijk de latere vaccinstudies nu ook al aan te vragen. Bovendien wordt verwacht dat de grote internationale onderzoeksinspanning op dit gebied in de tussenliggende tijd nog innovatieve vaccinkandidaten zal opleveren. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen naar de mening van de DEC leiden tot het behalen van de doelstelling in het kader van het project.

Welzijn dieren

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

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

De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren.

Alhoewel de verwachting is dat alle dieren in TBC booster vaccinatie studies gebruikt zullen gaan worden is het niet uit te sluiten dat dat bij een aantal met BCG gevaccineerde neonaten niet het geval zal zijn. Deze dieren kunnen worden ingezet in andere dierstudies, mits niet van dien aard dat de BCG vaccinatie van invloed kan zijn; hierbij is dan sprake van hergebruik. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. De huisvesting en verzorging voldoet ten volle aan de vereisten in bijlage III. De met BCG gevaccineerde neonaten blijven met hun moeders in de fokkolonie.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe. Het ongerief voor de moederdieren en voor de baby's is correct als maximaal licht ingeschat. Er vindt eenmalig vaccinatie plaats (dieren uit de controlegroep worden niet gevaccineerd en de moeders dus niet verdoofd) en twee keer een bloedafname. Na BCG vaccinatie zijn geen significante bijwerkingen te verwachten. Bij bloedafnames worden moeder en kind verdoofd, bij de BCG vaccinatie wordt alleen de moeder verdoofd, zodat de stress sterk wordt beperkt. Er wordt tijdens bloedafname ook een mond en een anuswab gedaan om microbiom onderzoek te kunnen doen met het materiaal dat wordt verzameld. Dit levert geen extra ongerief op. De dieren worden na uitwerking van de verdoving weer direct samen teruggeplaatst in de groep.
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. De integriteit van de dieren wordt aangetast door de dieren te vaccineren en door handelingen. Deze aantasting door de handelingen zal van voorbijgaande aard zijn en de dieren zullen geheel terug keren naar hun oorspronkelijke toestand, qua algemene gezondheid en welzijn. De immunologische modificatie door vaccinatie zal blijvend zijn.
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe. Het bereiken van een humaan eindpunt is op grond van de aangegeven handelingen niet te verwachten.

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. *In vitro* kweek technieken geven inzicht in allerlei relevante eigenschappen van een vaccin, zoals zuiverheid en stabiliteit. Met *in vitro* technieken kan echter niet de immuunrespons of beschermende werking van vaccins worden aangetoond. Met onderzoek in andere diersoorten kan de immunogeniciteit van kandidaat vaccins worden gescreend, hetgeen van belang is bij het ontwikkelen van vaccin-formuleringen (combinaties van componenten). Voor het onderzoek naar TBC-infectie zijn andere diermodellen beschikbaar, bijvoorbeeld zebrafissen, koeien en knaagdieren, waarbij vissen en knaagdieren ongeschikt zijn om de lange periode tussen prime en booster vaccinatie te overbruggen. Echter, niet-humane primaten zijn onmisbaar voor het TBC onderzoek gericht op de mens. Niet-humane primaten tonen op immunologisch en fysiologisch gebied de grootste overeenkomst met de mens en de TBC infectie verloopt in deze dieren sterk vergelijkbaar met TBC infectie bij de mens. Hierdoor heeft het uittesten van vaccins tegen TBC in niet-humane primaten een grotere voorspellende waarde voor toepassing bij de mens dan uittesten in andere diermodellen. De meerwaarde van het gebruik van NHP voor vaccinatie-studies is dat in dit model niet alleen immuunresponsen te meten zijn maar ook de bescherming tegen ziekte door experimentele infectie met TB.
15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Bij de toekomstige vaccin evaluatie experimenten wordt uitgegaan van een groepsgrootte van 8 tot 12 dieren. Dit is op basis van vele jaren ervaring met dit type experimenten een realistische schatting. Aangezien men een aantal booster vaccinatie strategieën naast elkaar kan testen zal men, inclusief een negatieve en een positieve controlegroep, per jaar ongeveer 30-40 kort na de geboorte met BCG gevaccineerde dieren nodig hebben. Daarnaast is nog een controlegroep nodig van niet bij de geboorte met BCG gevaccineerde dieren die dezelfde vaccinatie strategieën zullen ondergaan, maar dan als primovaccinatie. Om te voorzien in het uitvoeren van experimenten over een periode van vijf jaar zijn dus maximaal vijf groepen van 30 BCG gevaccineerde en 12 controledieren nodig. Het gevraagde aantal van maximaal 200 dieren is daarmee realistisch ingeschat. Aangezien moederdieren meerdere jaren achter elkaar een baby kunnen krijgen is het aantal bij deze experimenten betrokken moederdieren correct lager ingeschat op maximaal 120.
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe. De uitvoering is verfijnd door gebruik te maken van sociaal gehuisveste dieren. Bij dit experiment worden de dieren alleen voor

een zeer korte periode uit de groep gehaald en vrijwel meteen weer teruggeplaatst. Bij bloedafnames worden moeder en kind verdoofd, bij de BCG vaccinatie wordt alleen de moeder verdoofd procedure. Op deze manier wordt een deel van de stress voorkomen. Bijwerkingen van het vaccin zijn niet te verwachten. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe. N.v.t.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. In onderhavige projectaanvraag worden dieren van beide geslachten gebruikt.
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd. De dieren zullen niet worden gedood.
20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is. Hergebruik wordt altijd overwogen en ook nagestreefd (binnen de kaders omtrent dierenwelzijn en wetenschappelijke kwaliteit).

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? Naar de mening van de DEC beschrijft de niet-technische samenvatting het project inhoudelijk correct en in begrijpelijke taal.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag. Rechtvaardigt het creëren van een cohort neonataal gevaccineerde niet-humane primaten, ten behoeve van het in een later stadium uitvoeren van testen van nieuwe vaccins tegen tuberculose, het ongerief dat niet-humane primaten wordt aangedaan, en de aantasting van hun integriteit? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval gerechtvaardigd of kan de gewenste informatie ook verkregen worden door het inzetten van andersoortige proefdieren, mensen of andere onderzoekmodellen. Is het kort na de geboorte vaccineren met BCG, om zodoende een cohort van dieren te verkrijgen voor verdere vaccin evaluatie studies op jongvolwassen leeftijd te rechtvaardigen?
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende.

De waarden voor de samenleving zijn gelegen in het sterk reduceren van de verspreiding en incidentie van tuberculose, iets dat hoog op de strategische agenda van de WHO staat. Momenteel is alleen het BCG vaccin beschikbaar en dat wordt algemeen in de wereld toegepast op zeer jonge leeftijd in landen waar TB algemeen voor komt. BCG biedt echter later geen bescherming meer tegen het ontstaan van longziekte in (jong) volwassenen. Naar schatting zijn wereldwijd 1,7 miljard mensen besmet met mycobacteriën, worden jaarlijks 10 miljoen mensen ziek en overlijden jaarlijks 1,5 miljoen mensen aan de gevolgen van tuberculose. De voordelen van het beschikbaar komen van een effectief vaccin zijn zowel sociaal-economisch (minder ziekte bij volwassenen en daarmee minder uitval van jongvolwassenen die essentieel zijn voor gezinnen en de economische zelfredzaamheid van landen, minder zorgkosten) als bevorderlijk voor het algemene welzijn van de samenleving (minder zieken, minder doden en daarmee minder sociale ontwrichting) en is derhalve van groot belang.

De waarde voor de te beschermen personen is gelegen in het voorkomen van infectie met *Mycobacterium tuberculosis*, de verwekker van TBC. Dit betekent een sterke verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van de betrokken personen.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding, door de dieren handelingen met een wetenschappelijk doel te laten ondergaan. Het betreft dieren die kort na de geboorte een eenmalige vaccinatie krijgen (behalve de controlegroep) gevolgd door tweemaal een bloedafname. De aantasting van de integriteit bestaat uit immunomodulatie door het vaccin en is blijvend. De welzijnsaantasting door de handelingen is beperkt en van voorbijgaande aard, de dieren kunnen kortdurend enige pijn ondervinden door de injectie en door de bloedafnames. Bij bloedafnames worden moeder en kind verdoofd, bij de BCG vaccinatie wordt alleen de moeder verdoofd. Door het kind direct na bloedafname terug te plaatsen bij de moeder en deze samen direct terug te plaatsen in de groep wordt stress zoveel mogelijk beperkt. Daarmee resulteert dit in maximaal licht ongerief voor de dieren.

De waarde voor het onderzoeksveld is toenemend wetenschappelijk inzicht in de werking van potentiële tuberculose vaccins en de respons van het immuunsysteem hierop met name bij neonaten in vergelijking met jongvolwassen dieren. De immunorespons bij jonge dieren ten gevolge van BCG vaccinatie is een direct resultaat binnen de duur van het project. De toekomstige beschikbaarheid van jong gevaccineerde dieren wordt ook binnen dit project gerealiseerd. Dit is van groot belang omdat deze situatie goed aansluit bij hoe nieuwe vaccins bij de mens zullen worden toegepast. Voor het onderzoeksveld is van belang dat niet-humane primaten goed modelleren voor het immuunsysteem bij de mens en dit onderzoek bijdraagt aan extrapolatie naar de mens.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit werk leiden tot het verkrijgen van een vaccin dat beschermt tegen *Mycobacterium tuberculosis* infectie. Het verwachte ongerief voor de dieren valt daardoor moreel te verantwoorden.

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

De DEC concludeert dat de belangen van de samenleving die worden geadresseerd in dit project zwaarder wegen dan de beperkte aantasting van de belangen/waarden van de betrokken proefdieren

binnen dit project. Daarbij weegt de DEC mee dat de directe opbrengst van dit project niet de gehele uiteindelijke opbrengst kan omvatten. Het gaat hier om neonatale immunoresponsen en de beschikbaarheid van dieren voor boostervaccinstudies later. Die studies zullen t.z.t. worden getoetst.

Het belang van de doelstelling wordt door de DEC onderschreven in het licht van de beperkte toepasbaarheid en effectiviteit van het enige huidig beschikbare vaccin (BCG) en het grote aantal nieuwe infecties, de ernst van de ziekte en het aantal sterfgevallen per jaar ten gevolge van TBC infectie. De gekozen strategie om pasgeboren dieren met BCG te vaccineren, zodat vervolgens nieuwe vaccins tegen TBC kunnen worden uitgetest bij jongvolwassen dieren die reeds eerder met BCG werden gevaccineerd, sluit goed aan bij de situatie waarin deze vaccins bij de mens zullen worden toegediend. De doelstellingen van dit project zijn in lijn met het beleid van de WHO, haalbaar en kunnen alleen met inzet van niet-humane primaten worden behaald.

De kennis en kunde van de aanvragers wordt onderbouwd door eerder onderzoek naar de immunogeniciteit, veiligheid en effectiviteit van vaccins tegen infectieziekten, en de vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek met niet-humane primaten. Reeds meer dan 20 jaren wordt er in de instelling onderzoek verricht aan *Mycobacterium tuberculosis* infectie en vaccins tegen *deze bacterie*. De vaccinontwikkelingen zijn ingebed in internationale samenwerkingsverbanden die verbetering van de volksgezondheid wereldwijd nastreven. Tevens is er veel ervaring met het zorgvuldig omgaan met niet-humane primaten in groepsverband binnen de fokkolonie. De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculose*, het op de mens vergelijkbare ziektebeeld na *Mycobacterium tuberculosis* infectie en de zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in onderzoek.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Belangrijk in dit specifieke geval is dat het project feitelijk een voorbereiding is voor later aan te vragen vaccinstudies. Gezien de inbedding van de onderzoeksgroep in gespecialiseerde internationale consortia en de jarenlange ervaring met TBC vaccin onderzoek zullen de benodigde kandidaat vaccins voor booster vaccinatie beschikbaar zijn en zullen de dieren die in deze aanvraag kort na de geboorte met BCG gevaccineerd worden ook daadwerkelijk nodig zijn in vervolgstudies. Zowel de gekozen strategie van BCG vaccinatie kort na de geboorte om zodoende een cohort te verkrijgen van dieren voor vervolgstudies naar de werkzaamheid van kandidaat vaccins als de noodzaak om de uitkomsten naar de situatie in de mens te kunnen vertalen vereisen een diermodel waarin de aard en verloop van de ziekte, alsmede de immunoresponsen, grote overeenkomsten vertonen met de mens. Hiervoor voldoen alleen niet-humane primaten.

De 3V-principes worden gehonoreerd door het toepassen van sedatie bij kind en moederdier en het zo minimaal mogelijk interfereren in de omgang tussen moeder en kind en de sociale interactie in de groep. Dieren van beide geslachten zullen worden gebruikt. Het ongerief is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt. Het grote aantal dieren dat nodig is valt te rechtvaardigen doordat naar verwachting de inbedding van dit onderzoek in grote internationale consortia zal leiden tot het beschikbaar komen van diverse innovatieve vaccin kandidaten bestemd voor (jong) volwassenen.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
 - Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten

de context van het project. Gezien de lange duur van dit onderzoek kunnen de uiteindelijke doelstellingen slechts partieel behaald worden binnen de wettelijk toegestane looptijd van de projectvergunning. De dieren worden bestemd voor vaccinatiestudies in volgende projecten. Tegen die tijd zullen naar verwachting relevante innovatieve vaccinkandidaten beschikbaar zijn en zal het vervolgproject concreter getoetst worden.



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose
1.2 Looptijd van het project	1 maart 2020 t/m 31 december 2024
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, apen, BCG vaccinatie, baby's

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Tuberculose (TB) is wereldwijd onder kinderen en volwassenen nog steeds één van de belangrijkste doodsoorzaken. In 2018 kregen 10 miljoen mensen TB en bijna 1,5 miljoen mannen, vrouwen en kinderen overleden aan de gevolgen van TB.</p> <p>TB wordt veroorzaakt door een bacterie, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>Mtb</i>). Het enig beschikbare vaccin is Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan <i>Mtb</i> verwante <i>M. bovis</i>. BCG wordt aan circa 80% van alle pasgeborenen toegediend. Echter, BCG vaccinatie is maar gedeeltelijk effectief. Het geeft weliswaar bescherming tegen de meest ernstige symptomen</p>
---	--

in kinderen, maar het beschermt niet of zeer beperkt tegen TB infectie en ziekte in (jong)volwassenen. TB wordt vooral verspreid door (jong)volwassenen.

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft zich ten doel gesteld om het aantal doden ten gevolge van TB in 2035 met 95% te verminderen ten opzichte van het aantal doden in 2014. Wat betreft preventie door vaccinatie worden diverse strategieën toegepast. Deze zijn mede gebaseerd op het vervangen van BCG door een sterker en/of veiliger vaccin, het versterken van de BCG respons op latere leeftijd (zogenoemde booster vaccinatie), of een combinatie van beide.

Dit project heeft als uiteindelijk doel het beschikbaar krijgen van jongvolwassen dieren die als baby met BCG zijn gevaccineerd, om zulke booster vaccinaties te kunnen onderzoeken en ontwikkelen. Daarom zullen voor dit project apen vlak na de geboorte worden gevaccineerd met BCG.

Resusapen zijn pas na circa 4 jaar (jong)volwassen en om voldoende aantallen te verkrijgen, moeten we meerdere jaren vaccineren. Een TB booster vaccinatie en infectie experiment duurt vele maanden tot meer dan een jaar. Daarmee overstijgt de looptijd van het gehele traject de maximale toegestane projectduur van 5 jaar. Deze aanvraag omvat dan ook alleen de BCG vaccinaties en immuunanalyse in pasgeborenen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De opbrengst van dit project is het verkrijgen van dieren die (al dan niet) kort na geboorte met BCG zijn gevaccineerd, opdat TB booster vaccinatiestrategieën in een latere fase bestudeerd kunnen worden.

Tegelijkertijd bestuderen wij de afweerreactie die door BCG wordt opgewekt om met die bij de mens te kunnen vergelijken en ons model beter te kunnen begrijpen. In een latere fase zullen we kunnen bepalen hoe deze afweerreacties doorwerken op booster vaccinaties en bescherming tegen TB.

Uiteindelijk zal onze kennis en inspanning bijdragen aan de ontwikkeling van betere booster vaccinatiestrategieën in de strijd tegen TB.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit project zullen resusapen (*Macaca mulatta*) worden gebruikt. Het maximum aantal is 200 pasgeborene resusbaby's (exclusief hun moeders). We streven naar een verdeling van 4:1 als het gaat om BCG-gevaccineerden en niet-gevaccineerde controles. De moederdieren kunnen meerdere jaren achter elkaar een baby krijgen en hun aantal zal daarom lager zijn dan het aantal pasgeborenen (maximaal 120).

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Net als bij de mens, leidt intradermale BCG vaccinatie in resusapen tot een tijdelijke, zelflimiterende huidreactie die geen behandeling behoeft. De BCG vaccinatie heeft verder geen nadelig effect op gezondheid en welzijn. Biotechnische handelingen worden onder verdoving uitgevoerd, waardoor de stress van het ondergaan van de handelingen wordt geminimaliseerd.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht ongerief, voor alle dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De BCG-gevaccineerde en niet-gevaccineerde controle dieren zullen op een later moment worden gebruikt in TB booster vaccinatiestudies. De moederdieren blijven in de fokgroep en kunnen op enig moment worden gebruikt in andere studies.

Mochten onvoorzien BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweerremmende behandeling wordt afgeraden.

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.

Het bestuderen van de werkzaamheid van TB vaccins tegen natuurlijke infectie in de kliniek wordt sterk belemmerd door een gebrek aan testcapaciteit, door de kostbaarheid en met name de omvang en langdurigheid van dergelijke studies (een enkele fase 3 trial, van voorbereiding tot eind, duurt circa 8 jaar en vereist duizenden deelnemers).

Experimentele TB infectie in de mens is vooralsnog uitgesloten, omdat de ziekte ernstig en de behandeling moeizaam, langdurig en niet zonder bijwerking is.

Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.

4.2 Vermindering

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

Er worden niet meer dieren gevaccineerd dan we nodig achten voor toekomstige studies naar de werkzaamheid van booster vaccinatie op latere leeftijd. (Voor die toekomstige studies wordt op basis van eerdere resultaten uit vergelijkbare experimenten, de groepsgrootte geschat op 8 tot 12 dieren per groep, en controle groepen zullen zoveel als mogelijk worden gedeeld.)

Terwijl duidelijk is dat het onderzoeksveld op dit moment behoefte heeft aan (jong)volwassen resusapen die neonataal BCG-gevaccineerd zijn, zullen we voortdurend in onze netwerken verifiëren dat deze behoefte niet verandert. Mocht die behoefte onverwacht verminderen, dan zullen we dit vaccinatieprogramma afbouwen.

Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen.

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.

Van alle diersoorten die voor TB onderzoek beschikbaar zijn, is er geen die grotere gelijkenis vertoont met TB bij de mens dan makaken. Die gelijkenis betreft niet alleen de manifestatie van de ziekte in al zijn facetten (en de partiële werking van BCG), maar vooral ook de diverse componenten van het afweersysteem die een mogelijke rol spelen bij (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. Resusapen zijn beschikbaar en ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen.

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

Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. Moederdieren zullen wel tijdens vaccinatie worden verdoofd. Voor de bloedafname binnen 6 tot 14 weken na vaccinatie en die een half jaar later, zullen alle betrokken dieren worden verdoofd, waarbij kinderen op hun moeder worden geplaatst voor herstel na verdoving.

Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.

Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul de titel van het project in.

BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose

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.

Tuberculose (TB), de ziekte die wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) of nauw verwante bacteriesoorten, is wereldwijd nog steeds één van de meest dodelijke infectieziekten. De laatste rapportage van de Wereld Gezondheidsorganisatie uit 2019 liet zien dat in 2018 naar schatting 1,7 miljard mensen besmet waren met *Mtb*, dat 10 miljoen mensen daadwerkelijk ziek werden en dat bijna anderhalf miljoen mensen stierven aan de gevolgen van TB. De TB epidemie heeft vooral in derdewereldlanden een grote impact op de samenleving, maar de snelle ontwikkeling van antibioticaresistente *Mtb* stammen in met name Rusland en de Baltische staten vormt ook voor Europa een groeiende bedreiging.

Behandeling van TB met antibiotica is mogelijk, maar zeer zwaar voor patiënten, omdat een kuur minimaal zes maanden tot wel 2 jaar in beslag neemt, aanzienlijke, invaliderende bijwerkingen geeft, en niet in alle gevallen de ziekte geneest (in 10 tot 20% van de gevallen komt TB binnen een jaar terug). De toename van antibioticumresistentie (anti-microbial resistance, AMR) is zeer zorgelijk. Een kwart van alle doden door infecties met antibioticaresistente micro-organismen wordt veroorzaakt door resistente *Mtb* stammen. Daarmee is *Mtb* verantwoordelijk voor een kwart miljoen doden door antibioticaresistentie. Een bijkomend probleem is dat antibioticabehandeling de kans op re-infectie met *Mtb* vergroot (1), mogelijk via effecten van de antibiotica op het microbioom (2).

Om de transmissiecyclus van TB te doorbreken, blijft preventie, bijvoorbeeld door profylactische vaccinatie, de meest effectieve manier om TB te bestrijden (3, 4). Het is gebruikelijk om preventief te vaccineren met Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan *Mtb* verwante *M. bovis*. BCG wordt wereldwijd toegepast in vaccinatieprogramma's voor pasgeborenen en redt naar schatting meer dan honderdduizend kinderlevens per jaar, maar bij het bereiken van de (jong)volwassen leeftijd beschermt BCG niet meer. Jongvolwassenen en volwassenen die long-tuberculose ontwikkelen, dragen het meest bij aan de verspreiding van deze infectie (5, 6).

Verscheidende onderzoekscentra en internationale consortia die zich ten doel stellen om in navolging van de aanbevelingen van de WHO het wereldwijde TB probleem per 2035 te hebben teruggebracht met 95% ten opzichte van 2014, zijn bezig met de ontwikkeling van een verbeterde TB vaccinatie strategie (4). De huidige vaccinontwikkelingsstrategieën kunnen grofweg in 3 categorieën worden ingedeeld: 1) het ontwikkelen van een verbeterd (primair) vaccin dat BCG kan vervangen, 2) het ontwikkelen van een zogenaamd booster vaccin dat de door BCG opgewekte anti-mycobacteriële respons kan versterken, en 3) een combinatie van deze beide. De booster strategieën is waar deze aanvraag – in een langetermijnperspectief – zich op richt.

Ten aanzien van booster vaccinatie zijn een drietal recente onderzoeksresultaten opmerkelijk en relevant. Ten eerste is in 2018 de uitkomst van een fase 2B klinische studie in jongvolwassenen gepubliceerd die suggereert dat hernieuwde vaccinatie met BCG, ofwel BCG booster vaccinatie, infectie kan voorkomen (prevention of infection, PoI) (7). Het resultaat was weliswaar op een secundaire uitkomstmaat gebaseerd (transiënte conversie in een diagnostische TB test), maar wordt in het veld als hoopgevend en als aanleiding voor verder diepgaand onderzoek gezien. In dezelfde studie vertoonde een booster vaccin op basis van een synthetisch eiwit geformuleerd in adjuvans (H4:IC31, een zogeheten subunit vaccin) een positieve trend zonder statistische significantie. Deze resultaten versterken de hypothese dat booster vaccinatie op latere leeftijd, nadat bij geboorte reeds primair met BCG is gevaccineerd, effectief kan zijn. Ten tweede is in 2018 een fase 2B klinische studie gerapporteerd waarin vaccinatie met een synthetisch eiwit in een adjuvans (M72:AS01e) in mensen met latent aanwezige TB infectie (op grond van een positief diagnostisch testresultaat), beschermt tegen het optreden van ziekte (prevention of disease, PoD) (8). Deze studie biedt een hoopvol perspectief voor de werking van zogeheten subunit vaccins, maar roept tevens de vraag op of dergelijke vaccins bij toediening op latere leeftijd, nadat bij geboorte reeds primair met BCG is gevaccineerd, ook werkzaam zullen zijn ter preventie van infectie. Tot slot zijn er preklinische

studies in resusapen, waaronder ons eigen werk, die aantonen dat toediening van het bestaande BCG vaccin via alternatieve routes, zoals de long-mucosa (9) of via de bloedbaan (10), tot sterkere bescherming tegen infectie leiden. Deze resultaten werden alle verkregen in immunologisch naïeve dieren. De vraag dringt zich derhalve op of op latere leeftijd een alternatieve toediening van BCG - of, met hetzelfde oogmerk, enig ander levend geattenuëerde mycobacteriële vaccinkandidaat - toegevoegde bescherming biedt in niet-naïeve subjecten, nadat bij geboorte reeds primair met BCG is gevaccineerd.

Het feit dat een groot deel van de wereldbevolking bij geboorte reeds is gevaccineerd met BCG wordt in de huidige diermodellen niet tot nauwelijks in acht genomen. Boostervaccinatiestrategieën worden doorgaans geëvalueerd in volwassen dieren, waarbij de primaire BCG vaccinatie gegeven wordt op latere leeftijd, met maar een beperkte tijd tussen primaire BCG vaccinatie en booster immunisatie (9).

Het immuunsysteem van pasgeborenen is nog volop in ontwikkeling en reageert anders dan dat van jongvolwassenen en volwassenen. Een neonatale BCG vaccinatie induceert een ander type respons dan een BCG vaccinatie in (jong)volwassenen. De ontwikkeling naar een klassieke T-cel memory respons is beperkt in vergelijking met volwassenen. Bovendien vermindert de neonataal geïnduceerde BCG respons van het adaptieve immuunsysteem gedurende het eerste levensjaar (11). Een screening na BCG vaccinatie in pasgeboren humane baby's laat zien dat de BCG respons in het bloed maximaal is tussen de 6 tot 14 weken na vaccinatie, en dat deze gedurende het eerste levensjaar weer afneemt tot beneden een detecteerbaar niveau (11). Een oorzaak daarvan kan zijn, dat de geïnduceerde respons niet de optimale karakteristieken van een TB antigeenspecifieke memory respons heeft (11). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat neonatale T-cellen hogere metabole/glycolytische activiteit vertonen dan adulte T-cellen. Een belangrijke vinding is dat, als in neonatale muizen de glycolyse wordt geremd, het fenotype van de memory T-cel respons verandert in die van adulte muizen, in respons op een infectie (12).

Meer recent is ook duidelijk geworden dat BCG naast het induceren van adaptieve responsen, ook een effect heeft op het aangeboren immuunsysteem (13). Dit 'bonus' fenomeen van getrainde immuniteit van het aangeboren immuunsysteem wordt gekarakteriseerd door epigenetische en metabole herprogrammering van cellen van het aangeboren immuunsysteem, met name monocyten, macrofagen en NK-cellen, en treedt voornamelijk op na infectie of vaccinatie met levende agentia. Door deze herprogrammering zijn de cellen van het aangeboren immuunsysteem beter in staat om effectiever op nieuwe infecties te reageren. Dit effect beperkt zich niet tot nieuwe infecties met dezelfde ziekteverwekker, maar resulteert ook in een effectievere afweerreactie tegen andere ziekteverwekkers. Dit is de reden dat BCG vaccinatie, maar bijvoorbeeld ook vaccinatie met het mazelenvaccin, resulteert in lagere sterfte onder kinderen dan verklaard kan worden door bescherming tegen tuberculose of mazelen alleen (14). Een mogelijk mechanisme voor dit positieve effect zou kunnen zijn dat BCG vaccinatie resulteert in veranderde transcriptie in hematopoïetische stamcellen in het beenmerg, zoals is aangetoond in muizen (15). Deze stamcellen genereren monocyten en macrofagen met veranderingen op epigenetisch niveau.

De integrale werking van een vaccin is vooralsnog niet in proefdiervrije systemen te onderzoeken, omdat complexe interacties tussen diverse afweercomponenten alsmede de spatio-temporele verbanden niet natuurgetrouw na te bootsen zijn. Werkzaamheid valt vooralsnog alleen in een intact organisme af te leiden. De evaluatie van de werkzaamheid van nieuwe vaccins en vaccinatiestrategieën in de mens (zowel primaire vaccinatie als BCG boosting) wordt door een aantal praktische zaken beperkt. Zo is de beschikbaarheid en de capaciteit van klinische testfaciliteiten beperkend, en vanwege de relatief lage incidentie van TB vereisen dergelijke studies een groot aantal deelnemers om tot statistisch betekenisvolle resultaten te komen. Dergelijke studies duren erg lang en zijn zeer kostbaar. Experimentele infecties met *M.tuberculosis* in vrijwilligers zijn ethisch uitgesloten vanwege de voornoemde, moeizame (antibioticum)behandeling. Pogingen om gecontroleerde humane infectiemodellen te ontwikkelen, bevinden zich nog in een pril en prematuur stadium (16, 17).

Translationeel TB vaccinonderzoek is derhalve nog steeds aangewezen op het gebruik van preklinische modellen. Voor het onderzoek aan verscheidene aspecten van TB zijn diverse diermodellen zijn beschikbaar, onder andere in zebrafissen, knaagdieren, koeien en apen (18). Ieder van deze diermodellen heeft uiteraard zijn eigen specifieke kwaliteiten en tekortkomingen (18, 19). Voor een model voor

translationeel onderzoek dat is gebaseerd op neonatale BCG vaccinatie is het belangrijk dat het proefdier grote voorspellende waarde heeft voor de mens. Er is wat betreft tuberculose geen andere diersoort met grotere overeenkomsten met de mens op immunologisch, pathologisch en fysiologisch gebied dan de niet-humane primate (NHP) en makaken (*Macaca spp*) in het bijzonder. TB infectie in makaken heeft grote overeenkomsten met TB infectie in mensen, met betrekking tot diverse klinische symptomen, zowel pulmonair als extrapulmonair, en diverse aspecten van TB-specifieke afweer (20). Dit model wordt veel gebruikt voor TB vaccin ontwikkeling (20, 21).

Nieuwe vaccins en vaccinatiestrategieën worden doorgaans preklinisch getoetst in dieren waarvan niet valt aan te tonen dat ze een eerdere blootstelling aan mycobacteriële antigenen hebben ondergaan (die dus specifiek immunologisch naïef zijn), tenzij een booster-vaccin vrijwel direct na primaire BCG vaccinatie wordt toegediend. Van eerdere mycobacteriële blootstellingen is neonatale BCG vaccinatie een klinisch relevant voorbeeld, omdat circa 80% van alle pasgeborenen BCG vaccinatie ondergaat. Desalniettemin is neonatale vaccinatie in diermodellen ~~wordt~~ tot op heden slechts op zeer beperkte schaal gedaan (22-25). Deze aanvraag richt zich derhalve op nabootsing van een klinisch relevante situatie door apen neonataal te vaccineren, zodat ze beschikbaar zijn voor vaccinonderzoek op jongvolwassen leeftijd.

Vanwege de levensduur van de species zitten er meerdere jaren (circa 4 jaar) tussen de neonatale BCG vaccinatie en het bereiken van de jongvolwassen leeftijd, waarop booster vaccinaties geëvalueerd kunnen worden. Dit kunnen nieuw te ontwikkelen vaccins zijn, welke over een aantal jaren beschikbaar zullen zijn, maar ook homologe booster vaccinatie met BCG, al dan niet via een alternatieve toedieningsroute (zie hierboven), is een mogelijk onderwerp van studie.

Terwijl een meerjarige perspectief aan de basis ligt van de aanvraag, richt deze zich alleen op het vaccineren van pasgeboren resusapen met BCG, zodat deze als ze (jong)volwassen zijn, beschikbaar zijn voor de evaluatie van TB booster vaccinatiestrategieën. Tevens is het een meer fundamenteel wetenschappelijk doel van deze aanvraag om immunologische signalen in neonataal gevaccineerde dieren te bestuderen. Deze kennis vergroot niet alleen ons inzicht in het diermodel, maar is ook van groot belang voor de ontwikkeling van booster-vaccinatie strategieën in de endemische gebieden waar neonatale BCG vaccinatie en tuberculose morbiditeit en mortaliteit realiteit is.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het project heeft als hoofddoel het creëren van een cohort van neonataal BCG gevaccineerde resusapen en het bestuderen van de daaruit volgende specifieke adaptieve en niet-specifieke aangeboren afweer, om in de toekomst BCG revaccinatie en/of boostervaccinatie in dit relevante model te kunnen evalueren. Als de gevaccineerde dieren de (jong)volwassen leeftijd hebben bereikt (3,5-5 jaar), zullen ze gebruikt worden om de TB boostervaccinatie strategieën te testen. Vervolgens zullen de dieren geïnfecteerd worden met TB om de effecten van de boostervaccinatie op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie te evalueren.

Het instituut waar dit project zal worden uitgevoerd heeft beschikking over een grote fokkolonie van resusapen. De gevaccineerde dieren zullen in de fokgroepen blijven. Op het instituut is de infrastructuur en de expertise aanwezig om TB infectie studies veilig, op DM-3 en ML-3 niveau uit te voeren (26-30).

Resusapen bereiken gemiddeld een leeftijd van 20 jaar in het wild, maar in gevangenschap worden ze soms wel 30 jaar oud. Mannetjes bereiken de puberteit op 4-jarige leeftijd en zijn volwassen rond hun achtste jaar. Vrouwtjes bereiken de vruchtbare leeftijd als ze ongeveer 3 jaar zijn en blijven tot op hoge leeftijd reproductief. Resusapen kennen een geboorteseizoen, lopend van maart tot en met juli. Deze aanvraag omvat 5 geboorteseizoenen, zodat we een voldoende aantal resusbaby's zullen kunnen

vaccineren. Vanwege de lange levensduur van de species zitten er meerdere jaren tussen de neonatale BCG vaccinatie en het bereiken van de jongvolwassen leeftijd, de leeftijd waarop de boostervaccinatie gegeven zal kunnen worden. De studies waarin de TB boostervaccinaties worden gegeven en de dieren uiteindelijk met TB worden geïnfecteerd duren op zijn minst 6 maanden (26-30). Doordat voor de TB boostervaccinatie en TB infectiestudies cohorten van meerdere jaren samen gebruikt zullen worden, beslaat de tijdsduur tussen vaccinatie van het eerste cohort en TB infectie van het laatste cohort meer dan de toegestane maximale looptijd van een projectvergunning. Binnen het wettelijke kader en de gestelde termijnen, beperkt deze aanvraag zich tot het vaccineren van pasgeboren resusapen met BCG, zodat deze als ze (jong)volwassen zijn, beschikbaar zijn voor de evaluatie van TB boostervaccinatiestrategieën.

Als tweede doel heeft deze aanvraag het in kaart brengen van de responsen van het adaptieve en van het aangeboren immuunsysteem na neonatale BCG vaccinatie. Rond de piek van de door BCG geïnduceerde respons in humane baby's (11), tussen 6 en 14 weken postvaccinatie, zal een bloedsample van de dieren worden afgenomen, om de BCG respons in neonatale apen te kwantificeren en karakteriseren. De respons zal worden vergeleken met wat gepubliceerd is over BCG vaccinaties in humane baby's (11), alsmede wat er bekend is over de effecten van BCG vaccinatie in adulte NHP (9, 10, 30, 31). Dit zal meer inzicht opleveren in de karakteristieken van dit diermodel.

BCG is van nature reactogeen en leidt na intradermale toediening, zowel bij mens als bij resusaap, tot de vorming van een huidlesie. Deze huidreactie op de plaats van toediening is zelflimiterend, behoeft geen medische/veterinaire verzorging en leidt (ook op grond van onze ervaring in resusapen) nooit tot enige andere adversiteit. BCG vaccinaties hebben geen beschreven adverse effect op de gezondheid van immuuncompetente dieren en, afgezien van voornoemde huidlesies, is daarom slechts een minimale, verwaarloosbare impact op dierenwelzijn te verwachten. De dieren blijven in de fokkolonie en hun gezondheid en welzijn zullen worden bewaakt als onderdeel van de reguliere gezondheidsbewaking van de fokkolonie.

Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonataal BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.

Referenties bij 3.1 en 3.2

- [1] Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1430
- [2] Khan N, Mendonca L, Dhariwal A, Fontes G, Menzies D, Xia J, et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.* 2019
- [3] Hawn TR, Day TA, Scriba TJ, Hatherill M, Hanekom WA, Evans TG, et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(4):650
- [4] Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, Sugimoto JD, Longini IM, Jr., Dye C, et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(33):13980
- [5] Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g4643
- [6] Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet.* 2006;367(9517):1173
- [7] Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med.* 2018;379(2):138

- [8] Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, Wilkinson RJ, Muyoyeta M, Van Brakel E, et al. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1621
- [9] Dijkman K, Sombroek CC, Vervenne RAW, Hofman SO, Boot C, Remarque EJ, et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. *Nat Med*. 2019;25(2):255
- [10] Darrah PA, DiFazio RM, Maiello P, Gideon HP, Myers AJ, Rodgers MA, et al. Boosting BCG with proteins or rAd5 does not enhance protection against tuberculosis in rhesus macaques. *NPJ Vaccines*. 2019;4:21
- [11] Soares AP, Kwong Chung CK, Choice T, Hughes EJ, Jacobs G, van Rensburg EJ, et al. Longitudinal changes in CD4(+) T-cell memory responses induced by BCG vaccination of newborns. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1084
- [12] Tabilas C, Wang J, Liu X, Locasale JW, Smith NL, Rudd BD. Cutting Edge: Elevated Glycolytic Metabolism Limits the Formation of Memory CD8(+) T Cells in Early Life. *J Immunol*. 2019
- [13] Freyne B, Donath S, Germano S, Gardiner K, Casalaz D, Robins-Browne RM, et al. Neonatal BCG Vaccination Influences Cytokine Responses to Toll-like Receptor Ligands and Heterologous Antigens. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1798
- [14] Moorlag S, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1473
- [15] Kaufmann E, Sanz J, Dunn JL, Khan N, Mendonca LE, Pacis A, et al. BCG Educates Hematopoietic Stem Cells to Generate Protective Innate Immunity against Tuberculosis. *Cell*. 2018;172(1-2):176
- [16] Davids M, Pooran A, Hermann C, Mottay L, Thompson F, Cardenas J, et al. A Human Lung Challenge Model to Evaluate the Safety and Immunogenicity of PPD and Live BCG. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019
- [17] McShane H. Controlled Human Infection Models - Is it Really Feasible to Give People Tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020
- [18] Myllymaki H, Niskanen M, Oksanen KE, Ramet M. Animal models in tuberculosis research - where is the beef? *Expert Opin Drug Discov*. 2015;10(8):871
- [19] Cardona PJ, Williams A. Experimental animal modelling for TB vaccine development. *Int J Infect Dis*. 2017;56:268
- [20] Pena JC, Ho WZ. Monkey models of tuberculosis: lessons learned. *Infect Immun*. 2015;83(3):852
- [21] 10.2.e
- [22] Kamath AT, Rochat AF, Valenti MP, Agger EM, Lingnau K, Andersen P, et al. Adult-like anti-mycobacterial T cell and in vivo dendritic cell responses following neonatal immunization with Ag85B-ESAT-6 in the IC31 adjuvant. *PloS one*. 2008;3(11):e3683
- [23] Thom ML, McAulay M, Vordermeier HM, Clifford D, Hewinson RG, Villarreal-Ramos B, et al. Duration of immunity against *Mycobacterium bovis* following neonatal vaccination with bacillus Calmette-Guerin Danish: significant protection against infection at 12, but not 24, months. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(8):1254
- [24] Wood MP, Wood LF, Templeton M, Fisher B, Lippy A, Jones CI, et al. Transient Immune Activation in BCG-Vaccinated Infant Rhesus Macaques Is Not Sufficient to Influence Oral Simian Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis*. 2019
- [25] Ramos L, Obregon-Henao A, Henao-Tamayo M, Bowen R, Izzo A, Lunney JK, et al. Minipigs as a neonatal animal model for tuberculosis vaccine efficacy testing. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2019;215:109884
- [26] Langermans JA, Doherty TM, Vervenne RA, van der Laan T, Lyashchenko K, Greenwald R, et al. Protection of macaques against *Mycobacterium tuberculosis* infection by a subunit vaccine based on a fusion protein of antigen 85B and ESAT-6. *Vaccine*. 2005;23(21):2740
- [27] 10.2.e

[28] 10.2.e

[29] Rahman S, Magalhaes I, Rahman J, Ahmed RK, Sizemore DR, Scanga CA, et al. Prime-boost vaccination with rBCG/rAd35 enhances CD8(+) cytolytic T-cell responses in lesions from Mycobacterium tuberculosis-infected primates. *Mol Med.* 2012;18:647

[30] Langermans JA, Andersen P, van Soolingen D, Vervenne RA, Frost PA, van der Laan T, et al. Divergent effect of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination on Mycobacterium tuberculosis infection in highly related macaque species: implications for primate models in tuberculosis vaccine research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2001;98(20):11497

[31] 10.2.e

3.3 Belang

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

Het doel van deze aanvraag is om cohorten resusmakaken te creëren die neonataal zijn gevaccineerd met BCG. Ter vergelijking zijn niet-gevaccineerde cohort-gematchte controles nodig die eveneens beschikbaar blijven voor TB boostervaccinevaluatie en TB infectiestudies op later tijdstip.

Het unieke van deze studie is dat binnen het instituut de infrastructuur aanwezig is om grotere cohorten neonataal BCG te vaccineren en deze dieren te laten opgroeien in grote fokgroepen die de groepsstructuur van dieren in het wild zo goed mogelijk benaderen.

Deze benadering om neonataal BCG gevaccineerde cohorten van resusapen beschikbaar te maken, wordt door het Bill & Melinda Gates Foundation gestuurde CTVD initiatief (Collaboration for TB Vaccine Discovery) en haar NHP Research Community grote waarde toegedicht. De verkregen informatie met betrekking tot de ontwikkeling van een BCG vaccinatie respons in neonatale apen, en de mogelijkheid om deze te vergelijken met wat gepubliceerd is over deze respons in humane baby's (10, 12) zal een belangrijke bijdrage leveren aan ons inzicht in de eigenschappen van het resusmodel en in het bijzonder in de ontwikkeling van BCG-geïnduceerde aangeboren en adaptieve afweerreacties in pasgeboren versus volwassen dieren. Uiteindelijk moet de bestudering en evaluatie van booster vaccinatie jaren na primaire, neonatale BCG vaccinatie bijdragen aan de klinische ontwikkeling van verbeterde tuberculose vaccinatiestrategieën.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Het project heeft als hoofddoel vaccinatiestrategieën te ontwikkelen voor BCG gevaccineerde (jong)volwassenen. Bij de mens vormen (jong)volwassenen de grootste bron van verspreiding van TB. Om dit te modelleren in resusapen zijn een aantal componenten van belang:

1. BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen en kwantificering en karakterisering van de door BCG geïnduceerde immuunrespons, zowel die van het zogeheten 'aangeboren' als die van het adaptieve afweersysteem.
2. Vergelijking van de respons in BCG gevaccineerde, pasgeboren dieren met niet-gevaccineerde controle dieren (en BCG gevaccineerde volwassen dieren, beschikbaar als historische data).
3. De neonataal geïnduceerde BCG respons moet worden versterkt met een booster vaccin wanneer de dieren de jongvolwassen leeftijd (3,5 tot 5 jaar) hebben bereikt. Het effect van het boostervaccin op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie zal worden geëvalueerd door middel van een TB infectie studie. Dit deel van het project is niet beschreven in deze projectaanvraag, omdat het tijdsbeslag van het geheel langer is dan de maximum toegestane looptijd voor een

projectaanvraag. Wel past deze fase van het project Dit vaccinatie-infectie gedeelte is expliciet beschreven binnen de reeds afgegeven vergunning AVD10.2.g.

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

Resusapen worden gevaccineerd met BCG binnen 6 weken na de geboorte, overeenkomstig met nationale vaccinatieprogramma's waarin BCG is opgenomen.

Het effect van TB booster vaccinatie en TB infectie in gevaccineerde dieren zal vergeleken worden met dieren die niet neonataal gevaccineerd zijn en/of recent gevaccineerd zijn met BCG. Daarom zal een cohort dieren dat opgroeit onder dezelfde omstandigheden als de BCG-gevaccineerde dieren als controlegroep. Bij de gevaccineerde en niet-gevaccineerde dieren zal bloed worden afgenomen om de door BCG geïnduceerde respons te kunnen kwantificeren en karakteriseren. Deze bloedafname zal plaatsvinden 6 tot 14 weken na vaccinatie. We weten dat binnen deze periode - althans in volwassen dieren en in menselijke baby's - een vaccin-specifieke respons is waar te nemen. Een tweede bloedafname voor immuunresponsanalyse zal ongeveer een half jaar later worden gepland. Hiermee zal de dynamiek van de respons worden bestudeerd. Dit is beschreven in type dierproef 1: "Neonatale BCG vaccinatie in resusapen".

Om pasgeboren resusbaby's te kunnen vaccineren en te kunnen bloeden postvaccinatie, is het nodig om de moederdieren te sederen. Dit is ook beschreven in type dierproef 1.

Gevaccineerde dieren en niet-gevaccineerde cohort-gematchte dieren blijven in de fokgroepen bijeen en hun gezondheid en welzijn zullen worden bewaakt als onderdeel van de reguliere gezondheidsbewaking van de fokkolonie, totdat ze zullen worden gebruikt in een TB booster vaccinatie en TB infectie studie.

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.

Gestreefd wordt om per jaar aan het eind van het geboorteseizoen tussen de 20 en 30 gevaccineerde dieren te hebben, en tussen de 8 en 12 cohort-gematchte controles. Om een aantal boostervaccinatiestrategieën naast elkaar te kunnen testen en een positieve en een negatieve controlegroep te kunnen includeren, bij een groepsgrootte van 6 tot 10 dieren per groep, zullen (delen van) cohorten van 2 tot 3 geboortejaren samen in 1 studie gebruikt worden. (Ook in de huidige TB vaccin studies worden dieren van verschillende geboortejaren samen in 1 studie gebruikt.)

Om meerdere studies uit te kunnen voeren, zullen daarom gedurende 5 jaar tussen de 20 en 30 baby's per jaar gevaccineerd worden.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Neonatale BCG vaccinatie in resusapen
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

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

Neonatale BCG vaccinatie in resusapen

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.

Pasgeboren resusapen zullen eenmalig, binnen 6 weken na geboorte worden gevaccineerd met BCG. Dit komt overeen met nationale vaccinatieprogramma's waarin BCG is opgenomen, met daarbij de verschillen in levensduur in acht genomen. De primaire uitkomstparameter is het verkrijgen van een cohort 20 tot 32 BCG gevaccineerde dieren aan het eind van ieder geboorteseizoen. De door BCG opgewekte respons van zowel het adaptieve als het aangeboren immuunsysteem zal in deze dieren worden gekarakteriseerd door middel van analyse van bloedcellen. Per jaar zullen 8 tot 12 dieren als cohort-gematchte niet-gevaccineerde controles worden gebruikt om met de responsen in de BCG gevaccineerde dieren te vergelijken. Bloedafname en immuunanalyses van niet-gevaccineerde dieren is noodzakelijk als een cross-sectionele controle, omdat ten tijde van vaccinatie geen bloed wordt afgenomen vanwege de kwetsbaarheid van de baby's, waardoor een longitudinaal profiel van de inductie van de BCG respons in gevaccineerden ontbreekt. Tevens zullen de niet-gevaccineerde dieren als relevante negatieve controles in de toekomstige TB booster vaccinatie- en infectiestudies. (Deze fase van boostervaccinatie en TB infectie is geen onderdeel van deze projectaanvraag.) Om vaccinatie en bloedafname bij de baby's te kunnen uitvoeren, is het nodig om de moederdieren te sederen.

Als primaire uitkomstparameter geldt het verkrijgen van een cohort van neonataal gevaccineerde resusapen en een aantal niet-gevaccineerde cohort-gematchte controles ter latere bestudering van booster vaccinatiestrategieën. Als secundaire uitkomstparameters gelden de analyses van de BCG-geïnduceerde adaptieve en aangeboren immuniteit (beide gemeten aan de hand van specifieke bloedcelstimulatie). Daarbij betrekken wij ook uitkomsten van mogelijke microbioanalyses, die wij met name zullen afzetten tegen de (mogelijk variabele, getrainde) aangeboren afweer.

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.

Pasgeboren resusaap baby's worden binnen 6 weken na geboorte intradermaal gevaccineerd met BCG. De baby's hoeven voor vaccinatie niet gesedeerd te worden. Ze blijven in contact met hun moeder die voor deze handeling wel wordt verdoofd. De door BCG geïnduceerde respons zal worden gemeten in de periode dat deze naar verwachting maximaal is (6 tot 14 weken na vaccinatie) en nogmaals ongeveer een half jaar na vaccinatie. Hiervoor zal bloed worden afgenomen van de resusbaby's, die hiervoor licht gesedeerd zullen worden. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal het binnen het instituut vastgestelde maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

Tegelijk met vaccinatie en bloedafname zullen anus- en mondswaps van moeders en pasgeborenen worden afgenomen de relatie tussen microbiom en vaccineffect te kunnen bestuderen.

Bij de moeders van baby's die met BCG worden gevaccineerd, zal dus driemaal sedatie nodig zijn en bij de moeders van de controle baby's tweemaal. Verder zullen geen experimentele handelingen op de moederdieren worden gedaan.

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

Er worden niet meer dieren gevaccineerd dan we nodig achten voor toekomstige studies naar de werkzaamheid van booster vaccinatie op latere leeftijd.

Zie voor een verdere onderbouwing van het dieraantal ook hetgeen onder sectie B is opgenomen.

Voor de toekomstige TB boosterevaluatie en infectiestudies zal een powercalculatie worden gedaan om de groepsgrootte te berekenen op basis van eerdere resultaten in vergelijkbare studies. Afhankelijk van de te testen hypothese en het verwachte effect ligt het aantal dieren per groep meestal tussen de 8 tot 12 dieren per groep. De verwachting is dat cohorten van 2 tot 3 geboortejaren samen gebruikt worden in 1 studie om een aantal booster vaccinatie strategieën naast elkaar te kunnen testen en een positieve en een negatieve controlegroep te kunnen includeren.

Door gedurende 5 jaar 20 tot 32 resusbaby's per jaar te vaccineren, zullen meerdere studies uitgevoerd kunnen worden.

Hieruit volgt dat (met inbegrip van de niet-gevaccineerde controles) ook 30-40 moederdieren per jaar handelingen zullen ondergaan die moeten worden beschouwd als dierproef.

Resusapen kunnen meerdere jaren achter elkaar elk jaar een baby krijgen. Het totale aantal moederdieren in proef zal daarom lager zijn dan het totale maximale aantal pasgeboren dieren.

Terwijl duidelijk is dat het onderzoeksveld op dit moment behoefte heeft aan (jong)volwassen resusapen die neonataal BCG-gevaccineerd zijn, zullen we voortdurend in onze netwerken verifiëren dat deze behoefte niet verandert. Mocht die behoefte onverwacht verminderen, dan zullen we dit vaccinatieprogramma afbouwen.

Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereenvolgende kinderen kunnen krijgen.

B. De dieren

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

Resusapen (*Macaca mulatta*), neonataal, M/V, n=200 + reproductieve moederdieren, n<200 (naar verwachting niet meer dan 120).

Zowel resusmakaken als Java apen (ook een makaaksoort) worden veel gebruikt in TB onderzoek. Resusapen hebben in het kader van deze studie het voordeel boven Java apen, dat ze een geboorteseizoen kennen. Dat maakt het gemakkelijker het vaccineren en bloeden van dieren in een fokgroep uit te voeren. Bovendien zijn resusapen ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen. Neonatale dieren zijn nodig omdat BCG vaccinaties in mensen ook gebeurt bij pasgeboren baby's. Mannetjes en vrouwtjes zullen worden gebruikt. In toekomstige TB booster vaccin en infectie studies zal worden gestratificeerd voor geslacht.

Het gemiddelde aantal benodigde pasgeboren dieren per jaar ligt naar verwachting tussen de 30 en 40 per jaar. Het totale aantal in 5 jaar wordt gesteld op maximaal 200. Daarbij streven we naar een verhouding van 4:1 wat betreft BCG-gevaccineerde en niet-gevaccineerde pasgeborenen.

Verder worden volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd uit de fokkolonie van het instituut gebruikt. Het maximum aantal moeders ligt lager dan 200 dieren in 5 jaar, zoals hierboven beschreven.

Ter onderbouwing van deze aantallen die gebaseerd zijn op onze visie op toekomstige booster vaccinatie- en infectiestudies, het volgende: Op grond van onze ervaring en de powercalculaties die aan onze recente studies ten grondslag lagen, hebben we voor een studie naar de werkzaamheid van vaccinatie minimaal 8 tot 12 dieren nodig per behandelgroep. Naar aanleiding van onze eigen onderzoeksresultaten en een recent gepubliceerde klinische studie (K Dijkman et al NMED 2019; E Nemes et al NEJM 2018) willen wij de mogelijkheid van homologe BCG booster vaccinatie onderzoeken, waarbij we alternatieve toedieningsroutes zullen hanteren. Van dergelijke alternatieve toedieningsroutes hebben wijzelf en anderen aangetoond dat zij in resusapen superieure bescherming bieden in vergelijking tot de standaard immunisatie via de huid (K Dijkman et al NMED 2019; PA Darrah et al Nature 2020). We denken bij alternatieve toediening aan diverse mucosale strategieën en mogelijke intraveneuze immunizatie. Dosis-respons analyses lijken kritisch relevant te zijn voor dergelijke alternatieve toedieningen (zie ook PA Darrah et al Nature 2020). Tot slot volgt uit ons onderzoek (en dat van anderen) dat andere levend geattenuerde TB vaccins mogelijk beter werken dan BCG, waarmee ze uitstekende kandidaten lijken voor booster vaccinatie. Op grond van deze overwegingen schatten we op zijn minst 12 tot 16 behandelgroepen nodig te hebben. (Niet levende subunit vaccins die volop in ontwikkeling zijn, hebben wij in deze afweging nog niet meegenomen.)

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.

De gevaccineerde baby's en de cohort-gematchte niet-gevaccineerde controles zullen in principe worden gebruikt in TB boostervaccinevaluatiestudies en dat valt niet onder de definitie van hergebruik. Echter, de dieren die uiteindelijk mogelijk niet in TB booster vaccinatie studies zullen worden gebruikt, kunnen worden hergebruikt in andere dierproeven. De verwachting is echter dat alle dieren in TB boostervaccinevaluatiestudies gebruikt zullen worden en dat er dus geen dieren zullen worden hergebruikt.

Mochten onvoorzien BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweer-remmende behandeling wordt afgeraden.

De meeste moederdieren in de fok zijn niet eerder gebruikt in dierproeven, maar een enkeling wel. In dat geval is er dus sprake van hergebruik.

Nadat de moederdieren in deze dierproef zijn geweest, is er geen wettelijk bezwaar voor hergebruik daarna. De dieren zijn alleen niet inzetbaar voor experimenten waarvoor een eerdere zwangerschap een exclusie criterium is. Hergebruik zal plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1^e van de Wet op de Dierproeven.

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.

Verfijning

Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. De baby zal daarom tijdens vaccinatie en bloeding op de moeder blijven. Alleen voor de bloedafname zal de baby een lichte sedatie ondergaan. De baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.

Door de moeders te sederen alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren, wordt bij de moeders de stress van deze procedure geminimaliseerd.

Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.

Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.

In zijn algemeenheid stellen we dat dit project alle betrokken dieren in hun gebruikelijke omgeving laat, met permanente huisvesting binnen dezelfde fokgroep. Daarmee wordt de kans op stress ten gevolge van dit project sterk beperkt.

Vermindering

Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen.

De proefopzet laat geen ruimte voor verdere vermindering van het aantal baby's in de proef. Hiervoor verwijzen we naar bovenstaande sectie B, t.a.v. de motivatie van het benodigde aantal dieren voor de toekomstige vaccinatie-infectiestudies ten behoeve van vaccinontwikkeling en kennisgaring. Uiteraard zal voor toekomstige vaccinatie-infectiestudies studieontwerp zo worden gekozen dat controlegroepen zoveel als mogelijk gedeeld kunnen worden.

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

De stress bij de moeders door het uitvoeren van de biotechnische handelingen bij de baby's wordt geminimaliseerd door de moederdieren te sederen.

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.

NVT, dit is geen wettelijk vereist onderzoek.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1> Ongerief van het bijkomen van de sedatie

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1> Het bijkomen uit de sedatie kan als onaangenaam worden ervaren.

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

Sedatie is de gangbare procedure voor het uitvoeren van biotechnische handelingen bij makaken. Onderdeel van de procedure is het monitoren van de dieren totdat ze volledig wakker zijn. De dierenarts wordt geconsulteerd in geval van problemen.

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.

Voor de baby's wordt het ongerief van vaccinatie en bloedafname onder lichte sedatie beschouwd als licht ongerief. Voor de moederdieren wordt het ongerief van sedatie beschouwd als licht ongerief.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Advies aan CCD

Datum 05 maart 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD 10.2.g

Instelling: 10.2.g
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie
Aanvraagnummer: AVD 10.2.g
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Fundamenteel onderzoek
Translatieel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan DEC dan wel aanvrager.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		320	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

De noodzaak voor het gebruik van niet-humane primaten is als volgt onderbouwd (citatoren): Zowel resusmakaken als Java apen (ook een makaaksoort) worden veel gebruikt in TB onderzoek. Resusapen hebben in het kader van deze studie het voordeel boven Java apen, dat ze een geboorteseizoen kennen. Dat maakt het gemakkelijker het vaccineren en bloeden van dieren in een fokgroep uit te voeren. Bovendien zijn resusapen ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen. Neonatale dieren zijn nodig omdat BCG vaccinaties in mensen ook gebeurt bij pasgeboren baby's.

Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonatale BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.

Citaat uit DEC advies: De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen

Overzicht van opmerkingen bij AVD20209247b_AdviesNotaCCD_MB.pdf

Pagina: 1


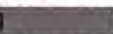
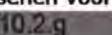
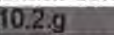
Auteur	10.2.e	Onderwerp: Sticky Note	Datum: 5-3-2020 12:44:42 +01'00'
maar	1.1	? Dat	1.1 ?



gevoeligheid voor infectie met Mycobacterium tuberculosis en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten:</p> <p>Gestelde vraag/vragen:  Waarom kunnen booster TBC vaccinatie strategieën niet in de mens getest worden en zijn hiervoor niet-humane primaten nodig? Nadere onderbouwing van het benodigde aantal dieren, betere omschrijving van de beoogde behandeling van de dieren en uitkomstparameters, nadere omschrijving van de nadelige effecten van de behandeling, enkele tekstuele aanpassingen.</p> <p>Verstrekt(e) antwoord(en): De noodzaak voor het gebruik van non-humane primaten is beter onderbouwd, alsmede het aantal dieren. Systemische en lokale effecten van vaccinatie zijn uitgelegd en de gevolgen voor hergebruik zijn verduidelijkt. Tekstuele aanpassingen zijn doorgevoerd.</p> <p>C1. (...) De dieren, zowel uit de BCG vaccinatie als uit de controle groep, blijven bij hun moeders in de oorspronkelijke fokgroep en vormen zo een cohort voor toekomstige dierexperimenten waarin booster vaccinatie strategieën in jongvolwassenen zullen worden getest. Voor dergelijke vervolgstudies is reeds een projectvergunning verleend (AVD ). Aangezien de in de huidige aanvraag met BCG gevaccineerde neonaten pas op 3 tot 4 jarige leeftijd ingezet kunnen worden als jongvolwassenen voor vervolgstudies zal de projectvergunning AVD  dan reeds verlopen zijn en zal voor de vervolgstudies een nieuwe aanvraag moeten worden ingediend. De huidige aanvraag bevat slechts één onderdeel en daarbinnen vormen het toedienen van het vaccin en de twee vervolgbloedingen voor het bepalen van de immunrespons een logisch geheel. Ook is er voldoende samenhang met de in projectvergunning AVD  beschreven rationale en de daar in bijlage 1 beschreven dierproeven voor het evalueren van effectiviteit en veiligheid van nieuwe preventieve</p>
-------------------	--

Pagina: 2

Auteur: 10.2.e Onderwerp: Sticky Note Datum: 5-3-2020 13:59:01 +01'00'

Van alle en die voor TB onderzoek beschikbaar zijn, is er geen die grotere gelijkenis vertoont met TB bij de mens dan makaken. Die gelijkenis betreft niet alleen de manifestatie van de ziekte in al zijn facetten (en de partiële werking van BCG), maar vooral ook de diverse componenten van het afweersysteem die een mogelijke rol spelen bij (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. Resusapen zijn beschikbaar en ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen.

Auteur: 10.2.e Onderwerp: Sticky Note Datum: 5-3-2020 12:50:05 +01'00'

ik 11.1

behandelmethode tegen TBC in niet-humane primaten. Het ontwikkelen van vaccinatie strategieën binnen een setting van reeds eerder toegediende BCG vaccinatie aan pasgeborenen past binnen de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gestelde doelen en internationale ontwikkelingen. Daarmee vormt dit project een samenhangend geheel en sluit aan bij de eerdere projectvergunning AVD 10.2.g .

C2. (wetgeving): Er is, zover de DEC kan overzien, geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het wettelijk kader van de Wod (beperking van de maximale projectduur) maakt dat nu allereerst de neonatale vaccinatie wordt voorgelegd.

C9 (bijzondere categorieën):

Niet-menselijke primaten (10e)

Hergebruik (1e, lid 2)

De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren. Alhoewel de verwachting is dat alle dieren in TBC booster vaccinatie studies gebruikt zullen gaan worden is het niet uit te sluiten dat bij een aantal met BCG gevaccineerde neonaten niet het geval zal zijn. Deze dieren kunnen worden ingezet in andere dierstudies, mits niet van dien aard dat de BCG vaccinatie van invloed kan zijn; hierbij is dan sprake van hergebruik. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

C14. (vervanging): Voor het onderzoek naar TBC-infectie zijn andere dierspecies beschikbaar, bijvoorbeeld zebrafissen, koelen en knaagdieren, waarbij vissen en knaagdieren ongeschikt zijn om de lange periode tussen prime en booster vaccinatie te overbruggen. Echter, niet-humane primaten zijn onmisbaar voor het TBC onderzoek gericht op de mens. Niet-humane primaten tonen op immunologisch en fysiologisch gebied de grootste overeenkomst met de mens en de TBC infectie verloopt in deze dieren sterk vergelijkbaar met TBC infectie bij de mens. Hierdoor heeft het uittesten van vaccins tegen TBC in niet-humane primaten een grotere voorspellende waarde voor toepassing bij de mens dan uittesten in andere dierspecies. De meerwaarde van het gebruik van NHP voor vaccinatie-studies is dat in dit model niet alleen immunoresponsen te meten zijn maar ook de bescherming tegen ziekte

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

door experimentele infectie met TB.

Ethische afweging van de DEC:

1. Benoem de centrale morele vraag. Rechtvaardigt het creëren van een cohort neonataal gevaccineerde niet-humane primaten, ten behoeve van het in een later stadium uitvoeren van testen van nieuwe vaccins tegen tuberculose, het ongerief dat niet-humane primaten wordt aangedaan, en de aantasting van hun integriteit? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval gerechtvaardigd of kan de gewenste informatie ook verkregen worden door het inzetten van andersoortige proefdieren, mensen of andere onderzoekmodellen. Is het kort na de geboorte vaccineren met BCG, om zodoende een cohort van dieren te verkrijgen voor verdere vaccin evaluatie studies op jongvolwassen leeftijd te rechtvaardigen?

2. De waarden voor de samenleving zijn gelegen in het sterk reduceren van de verspreiding en incidentie van tuberculose, iets dat hoog op de strategische agenda van de WHO staat. Momenteel is alleen het BCG vaccin beschikbaar en dat wordt algemeen in de wereld toegepast op zeer jonge leeftijd in landen waar TB algemeen voor komt. BCG biedt echter later geen bescherming meer tegen het ontstaan van longziekte in (jong) volwassenen. Naar schatting zijn wereldwijd 1,7 miljard mensen besmet met mycobacteriën, worden jaarlijks 10 miljoen mensen ziek en overlijden jaarlijks 1,5 miljoen mensen aan de gevolgen van tuberculose. De voordelen van het beschikbaar komen van een effectief vaccin zijn zowel sociaal-economisch (minder ziekte bij volwassenen en daarmee minder uitval van jongvolwassenen die essentieel zijn voor gezinnen en de economische zelfredzaamheid van landen, minder zorgkosten) als bevorderlijk voor het algemene welzijn van de samenleving (minder zieken, minder doden en daarmee minder sociale ontwrichting) en is derhalve van groot belang.

De waarde voor de te beschermen personen is gelegen in het voorkomen van infectie met Mycobacterium tuberculosis, de verwekker van TBC. Dit betekent een sterke verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van de betrokken personen.

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding, door de dieren handelingen met een wetenschappelijk doel te laten ondergaan. Het betreft dieren die kort na de geboorte een eenmalige vaccinatie krijgen (behalve de controlegroep) gevolgd door tweemaal een bloedafname. De aantasting van de integriteit bestaat uit immuunmodulatie door het vaccin en is blijvend. De welzijnsaantasting door de handelingen is beperkt en van voorbijgaande aard, de dieren kunnen kortdurend enige pijn ondervinden door de injectie en door de bloedafnames. Bij bloedafnames worden moeder en kind verdoofd, bij de BCG vaccinatie wordt alleen de moeder verdoofd. Door het kind direct na bloedafname terug te plaatsen bij de moeder en deze samen direct terug te plaatsen in de groep wordt stress zoveel mogelijk beperkt. Daarmee resulteert dit in maximaal licht ongerief voor de dieren.

De waarde voor het onderzoeksveld is toenemend wetenschappelijk inzicht in de werking van potentiële tuberculose vaccins en de respons van het immuunsysteem hierop met name bij neonaten in vergelijking met jongvolwassen dieren. De immuunrespons bij jonge dieren ten gevolge van BCG vaccinatie is een direct resultaat binnen de duur van het project. De toekomstige beschikbaarheid van jong gevaccineerde dieren wordt ook binnen dit project gerealiseerd. Dit is van groot belang omdat deze situatie goed aansluit bij hoe nieuwe vaccins bij de mens zullen worden toegepast. Voor het onderzoeksveld is van belang dat niet-humane primaten goed modelleren voor het immuunsysteem bij de mens en dit onderzoek bijdraagt aan extrapolatie naar de mens.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit werk leiden tot het verkrijgen van een vaccin dat beschermt tegen Mycobacterium tuberculose infectie. Het verwachte ongerief voor de dieren valt daardoor moreel te verantwoorden.

3. De DEC concludeert dat de belangen van de samenleving die worden geadresseerd in dit project zwaarder wegen dan de beperkte aantasting van de belangen/waarden van de betrokken proefdieren binnen dit project. Daarbij weegt de DEC mee dat de directe opbrengst van dit project niet de gehele uiteindelijke opbrengst kan omvatten. Het gaat hier om neonatale immuunresponsen en de beschikbaarheid van dieren voor boostervaccinstudies later. Die studies zullen t.z.t. worden getoetst.

Het belang van de doelstelling wordt door de DEC onderschreven in het licht van de beperkte toepasbaarheid en effectiviteit van het enige huidig beschikbare vaccin (BCG) en het grote aantal nieuwe infecties, de ernst van de ziekte en het aantal sterfgevallen per jaar ten gevolge van TBC infectie. De gekozen strategie om pasgeboren dieren met BCG te

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

vaccineren, zodat vervolgens nieuwe vaccins tegen TBC kunnen worden uitgetest bij jongvolwassen dieren die reeds eerder met BCG werden gevaccineerd, sluit goed aan bij de situatie waarin deze vaccins bij de mens zullen worden toegediend. De doelstellingen van dit project zijn in lijn met het beleid van de WHO, haalbaar en kunnen alleen met inzet van niet-humane primaten worden behaald.

De kennis en kunde van de aanvragers wordt onderbouwd door eerder onderzoek naar de immunogeniciteit, veiligheid en effectiviteit van vaccins tegen infectieziekten, en de vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek met niet-humane primaten. Reeds meer dan 20 jaren wordt er in de instelling onderzoek verricht aan Mycobacterium tuberculosis infectie en vaccins tegen deze bacterie. De vaccinontwikkelingen zijn ingebed in internationale samenwerkingsverbanden die verbetering van de volksgezondheid wereldwijd nastreven. Tevens is er veel ervaring met het zorgvuldig omgaan met niet-humane primaten in groepsverband binnen de fokkolonie. De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met Mycobacterium tuberculose, het op de mens vergelijkbare ziektebeeld na Mycobacterium tuberculosis infectie en de zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in onderzoek.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Belangrijk in dit specifieke geval is dat het project feitelijk een voorbereiding is voor later aan te vragen vaccinstudies. Gezien de inbedding van de onderzoeksgroep in gespecialiseerde internationale consortia en de jarenlange ervaring met TBC vaccin onderzoek zullen de benodigde kandidaat vaccins voor booster vaccinatie beschikbaar zijn en zullen de dieren die in deze aanvraag kort na de geboorte met BCG gevaccineerd worden ook daadwerkelijk nodig zijn in vervolgstudies. Zowel de gekozen strategie van BCG vaccinatie kort na de geboorte om zodoende een cohort te verkrijgen van dieren voor vervolgstudies naar de werkzaamheid van kandidaat vaccins als de noodzaak om de uitkomsten naar de situatie in de mens te kunnen vertalen vereisen een diermodel waarin de aard en verloop van de ziekte, alsmede de immuunresponsen, grote overeenkomsten vertonen met de mens. Hiervoor voldoen alleen niet-humane primaten.

De 3V-principes worden gehonoreerd door het toepassen van sedatie bij kind en moederdier en het zo minimaal mogelijk interfereren in de omgang tussen moeder en kind en de sociale interactie in de groep. Dieren van beide geslachten zullen worden gebruikt. Het ongerief is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt. Het grote aantal dieren dat nodig is valt te rechtvaardigen doordat naar verwachting de inbedding van dit onderzoek in grote internationale consortia zal leiden tot het beschikbaar komen van diverse innovatieve vaccin kandidaten bestemd voor (jong) volwassenen.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

Citaat: Gezien de lange duur van dit onderzoek kunnen de uiteindelijke doelstellingen slechts partieel behaald worden binnen de wettelijk toegestane looptijd van de projectvergunning. De dieren worden bestemd voor vaccinatiestudies in volgende projecten. Tegen die tijd zullen naar verwachting relevante innovatieve vaccinkandidaten beschikbaar zijn en zal het vervolgproject concreter getoetst worden.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing.

U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden en de positionering van dit project in de langere-termijn doelen van dit onderzoek. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.
--

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling Doelstelling	<p>Citaat: Het project heeft als hoofddoel het creëren van een cohort van neonataal BCG gevaccineerde resusapen en het bestuderen van de daaruit volgende specifieke adaptieve en niet-specifieke aangeboren afweer, om in de toekomst BCG revaccinatie en/of boostervaccinatie in dit relevante model te kunnen evalueren. Als de gevaccineerde dieren de (jong)volwassen leeftijd hebben bereikt (3,5-5 jaar), zullen ze gebruikt worden om de TB boostervaccinatiestrategieën te testen. Vervolgens zullen de dieren geïnfecteerd worden met TB om de effecten van de boostervaccinatie op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie te evalueren.</p> <p>(...)</p> <p>Als tweede doel heeft deze aanvraag het in kaart brengen van de responsen van het adaptieve en van het aangeboren immuunsysteem na neonatale BCG vaccinatie. Rond de piek van de door BCG geïnduceerde respons in humane baby's (11), tussen 6 en 14 weken postvaccinatie, zal een bloedsample van de dieren worden afgenomen, om de BCG respons in neonatale apen te kwantificeren en karakteriseren. De respons zal worden vergeleken met wat gepubliceerd is over BCG vaccinaties in humane baby's (11), alsmede wat er bekend is over de effecten van BCG vaccinatie in adulte NHP (9, 10, 30, 31). Dit zal meer inzicht opleveren in de karakteristieken van dit diermodel.</p> <p>(...)</p> <p>Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonataal BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.</p> <p>De uiteindelijke doelstelling betreft een project dat langer dan 5 jaar duurt. In onderliggend project wordt om die reden alleen de vaccinatie van de jonge dieren beschreven. Het vervolg van dit project zal in een aparte projectvergunning moeten worden aangevraagd.</p>
-------------------------------------	--

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

<p>Wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Citaat: Het doel van deze aanvraag is om cohorten resusmakaken te creëren die neonataal zijn gevaccineerd met BCG. Ter vergelijking zijn niet-gevaccineerde cohort-gematchte controles nodig die eveneens beschikbaar blijven voor TB boostervaccinevaluatie en TB infectiestudies op later tijdstip.</p> <p>Het unieke van deze studie is dat binnen het instituut de infrastructuur aanwezig is om grotere cohorten neonataal BCG te vaccineren en deze dieren te laten opgroeien in grote fokgroepen die de groepsstructuur van dieren in het wild zo goed mogelijk benaderen.</p> <p>Deze benadering om neonataal BCG gevaccineerde cohorten van resusapen beschikbaar te maken, wordt door het Bill & Melinda Gates Foundation gestuurde CTVD initiatief (Collaboration for TB Vaccine Discovery) en haar NHP Research Community grote waarde toegeëcht. De verkregen informatie met betrekking tot de ontwikkeling van een BCG vaccinatie respons in neonatale apen, en de mogelijkheid om deze te vergelijken met wat gepubliceerd is over deze respons in humane baby's (10, 12) zal een belangrijke bijdrage leveren aan ons inzicht in de eigenschappen van het resusmodel en in het bijzonder in de ontwikkeling van BCG-geïnduceerde aangeboren en adaptieve afweerreacties in pasgeboren versus volwassen dieren. Uiteindelijk moet de bestudering en evaluatie van booster vaccinatie jaren na primaire, neonatale BCG vaccinatie bijdragen aan de klinische ontwikkeling van verbeterde tuberculose vaccinatiestrategieën.</p>
<p>Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Belang is 11.1 .</p>
<p>Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>Citaat DEC advies: De onderzoeksgroep heeft een ruime ervaring met het onderzoek van TBC vaccins in niet-humane primaten en het instituut heeft veel ervaring met het werken met niet-humane primaten, zowel in experimentele setting als in fokgroepen. De beschikbaarheid van fokgroepen binnen het instituut schept een unieke situatie, waarin TBC vaccin onderzoek gedaan kan worden tegen een achtergrond van BCG vaccinatie kort na de geboorte.</p> <p>Het Secretariaat heeft 11.1 onderzoeksgroep.</p>

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

3V's

Vervanging	3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdier vrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.
Verminderen	3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen. De proefopzet laat geen ruimte voor verdere vermindering van het aantal baby's in de proef. Hiervoor verwijzen we naar bovenstaande sectie B, t.a.v. de motivatie van het benodigde aantal dieren voor de toekomstige vaccinatie-infectiestudies ten behoeve van vaccinontwikkeling en kennisgeving. Uiteraard zal voor toekomstige vaccinatie-infectiestudies die ontwerp zo worden gekozen dat controlegroepen zoveel als mogelijk gedeeld kunnen worden.

Auteur: 10.2.e Onderwerp: Sticky Note Datum: 5-3-2020 12:51:57 +01'00'
11.1 omdat 11.1 vervolgaanvraag.

Verfijnen	<p>3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. De baby zal daarom tijdens vaccinatie en bloeding op de moeder blijven. Alleen voor de bloedafname zal de baby een lichte sedatie ondergaan. De baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.</p> <p>Door de moeders te sederen alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren, wordt bij de moeders de stress van deze procedure geminimaliseerd.</p> <p>Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.</p> <p>Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.</p> <p>In zijn algemeenheid stellen we dat dit project alle betrokken dieren in hun gebruikelijke omgeving laat, met permanente huisvesting binnen dezelfde fokgroep. Daarmee wordt de kans op stress ten gevolge van dit project sterk beperkt.</p>
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: 11.1	

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	---

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: De gevaccineerde baby's en de cohort-gematchte niet-gevaccineerde controles zullen in principe worden gebruikt in TB boostervaccinevaluatiestudies en dat valt niet onder de definitie van hergebruik. Echter, de dieren die uiteindelijk mogelijk niet in TB booster vaccinatie studies zullen worden gebruikt, kunnen worden hergebruikt in andere dierproeven. De verwachting is echter dat alle dieren in TB boostervaccinevaluatiestudies gebruikt zullen worden en dat er dus geen dieren zullen worden hergebruikt.

Mochten onvoorziene BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweer-remmende behandeling wordt afgeraden.

De meeste moederdieren in de fok zijn niet eerder gebruikt in dierproeven, maar een enkeling wel. In dat geval is er dus sprake van hergebruik.

Nadat de moederdieren in deze dierproef zijn geweest, is er geen wettelijk bezwaar voor hergebruik daarna. De dieren zijn alleen niet inzetbaar voor experimenten waarvoor een eerdere zwangerschap een exclusiecriteria is. Hergebruik zal plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen	Nee	

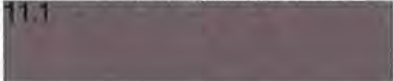
Naam proef		
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerlef: 100,0% Licht	

5 Samenvatting

Deze aanvraag bevat 11.1 over de doelstelling, het belang, de 3V's en de strategie om tot een besluit te komen. Het DEC advies kan hieraan ten grondslag liggen.

Het gebruik van niet-humane primaten is 11.1 . 

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 11.1
 Het Secretariaat 

Auteur: 10.2.e Onderwerp: Sticky Note Datum: 5-3-2020 12:49:25 +01'00'

Misschien 11.1

zijn. Maar

11.1

verstrekken. ook 11.1

Misschien 11.1

oid.

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 16 maart 2020 tot en met 31 december 2024.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2025 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Deze pagina bevat geen opmerkingen.

Dit is een vergelijkingsdocument waarin veranderingen t.a.v. eerdere versies inzichtelijk zijn gemaakt. Dit document dient ter verduidelijking en vormt geen onderdeel van de inventarislijst.

6-9-2021 12:36:33

Resultaten vergelijken

Oud bestand:

AVD20209247b_AdviesNotaCCD.pdf

13 pagina's (109 KB)

5-3-2020 10:58:38

versus

Nieuw bestand:

AdviesNotaCCD_2.pdf

14 pagina's (112 KB)

17-3-2020 17:48:39

Totaal aantal
veranderingen

50

Inhoud

23 Vervangingen

17 Invoegingen

10 Verwijderingen

Stijl en
annotaties

0 Stijlen

0 Annotaties

[Naar eerste wijziging \(pagina 1\)](#)



Advies aan CCD

Datum 17 maart 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD10.2.g

Instelling: 10.2.g
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie
Aanvraagnummer: AVD10.2.g
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Fundamenteel onderzoek
Translationeel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan DEC dan wel aanvrager.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		320	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

De noodzaak voor het gebruik van niet-humane primaten is als volgt onderbouwd (citatoren):

De evaluatie van de werkzaamheid van nieuwe vaccins en vaccinatiestrategieën in de mens (zowel primaire vaccinatie als BCG boosting) wordt door een aantal praktische zaken beperkt. Zo is de beschikbaarheid en de capaciteit van klinische testfaciliteiten beperkend, en vanwege de relatief lage incidentie van TB vereisen dergelijke studies een groot aantal deelnemers om tot statistisch betekenisvolle resultaten te komen. Dergelijke studies duren erg lang en zijn zeer kostbaar. Experimentele infecties met *M.tuberculosis* in vrijwilligers zijn ethisch uitgesloten vanwege de voornoemde, moeizame (antibioticum)behandeling. Pogingen om gecontroleerde humane infectiemodellen te ontwikkelen, bevinden zich nog in een pril en prematuur stadium (16, 17).

Translationeel TB vaccinonderzoek is derhalve nog steeds aangewezen op het gebruik van preklinische modellen. Voor het onderzoek aan verscheidene aspecten van TB zijn diverse diermodellen beschikbaar, onder andere in

zebravissen, knaagdieren, koeien en apen (18). Ieder van deze diermodellen heeft uiteraard zijn specifieke kwaliteiten en tekortkomingen (18, 19). Voor een model voor translationeel onderzoek dat is gebaseerd op neonatale BCG vaccinatie is het belangrijk dat het proefdier grote voorspellende waarde heeft voor de mens. Er is wat betreft tuberculose geen andere diersoort met grotere overeenkomsten met de mens op immunologisch, pathologisch en fysiologisch gebied dan de niet-humane primate (NHP) en makaken (*Macaca spp*) in het bijzonder. TB infectie in makaken heeft grote overeenkomsten met TB infectie in mensen, met betrekking tot diverse klinische symptomen, zowel pulmonair als extrapulmonair, en diverse aspecten van TB-specifieke afweer (20). Dit model wordt veel gebruikt voor TB vaccin ontwikkeling (20, 21).

Zowel resusmakaken als Java apen (ook een makaaksoort) worden veel gebruikt in TB onderzoek. Resusapen hebben in het kader van deze studie het voordeel boven Java apen, dat ze een geboorteseizoen kennen. Dat maakt het gemakkelijker het vaccineren en bloeden van dieren in een fokgroep uit te voeren. Bovendien zijn resusapen ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen. Neonatale dieren zijn nodig omdat BCG vaccinaties in mensen ook gebeurt bij pasgeboren baby's.

Van alle diersoorten die voor TB onderzoek beschikbaar zijn, is er geen die grotere gelijkenis vertoont met TB bij de mens dan makaken. Die gelijkenis betreft niet alleen de manifestatie van de ziekte in al zijn facetten (en de partiële werking van BCG), maar vooral ook de diverse componenten van het afweersysteem die een mogelijke rol spelen bij (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. Resusapen zijn beschikbaar en ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen.

Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonataal BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.

Citaat uit DEC advies: De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten:</p> <p>Gestelde vraag/vragen: Waarom kunnen booster TBC vaccinatie strategieën niet in de mens getest worden en zijn hiervoor niet-humane primaten nodig? Nadere onderbouwing van het benodigde aantal dieren, betere omschrijving van de beoogde behandeling van de dieren en uitkomstparameters, nadere omschrijving van de nadelige effecten van de behandeling, enkele tekstuele aanpassingen.</p> <p>Verstrekt(e) antwoord(en): De noodzaak voor het gebruik van non-humane primaten is beter onderbouwd, alsmede het aantal dieren. Systemische en lokale effecten van vaccinatie zijn uitgelegd en de gevolgen voor hergebruik zijn verduidelijkt. Tekstuele aanpassingen zijn doorgevoerd.</p> <p>C1. (...) De dieren, zowel uit de BCG vaccinatie als uit de controle groep, blijven bij hun moeders in de oorspronkelijke fokgroep en vormen zo een cohort voor toekomstige dierexperimenten waarin booster vaccinatie strategieën in jongvolwassenen zullen worden getest. Voor dergelijke vervolgstudies is reeds een projectvergunning verleend (AVD10.2.g [redacted]). Aangezien de in de huidige aanvraag met BCG gevaccineerde neonaten pas op 3 tot 4 jarige leeftijd ingezet kunnen worden als jongvolwassenen voor vervolgstudies zal de projectvergunning AVD10.2.g [redacted] dan reeds verlopen zijn en zal voor de vervolgstudies een nieuwe aanvraag moeten worden ingediend. De huidige aanvraag bevat slechts één onderdeel en daarbinnen vormen het toedienen van het vaccin en de twee vervolgbloedingen voor het bepalen van de immunrespons een logisch geheel. Ook is er voldoende samenhang met de in projectvergunning AVD10.2.g [redacted] beschreven rationale en de daar in bijlage 1 beschreven dierproeven voor het evalueren van effectiviteit en veiligheid van nieuwe preventieve behandelmethoden tegen TBC in niet-humane primaten. Het ontwikkelen van vaccinatie strategieën binnen een setting van reeds eerder toegediende BCG vaccinatie aan pasgeborenen past binnen de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gestelde doelen en internationale ontwikkelingen. Daarmee vormt dit project een samenhangend geheel en sluit aan bij de eerdere projectvergunning AVD10.2.g [redacted].</p>
-------------------	---

C2. (wetgeving): Er is, zover de DEC kan overzien, geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het wettelijk kader van de Wod (beperking van de maximale projectduur) maakt dat nu allereerst de neonatale vaccinatie wordt voorgelegd.

C9 (bijzondere categorieën):

Niet-menselijke primaten (10e)

Hergebruik (1e, lid 2)

De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren. Alhoewel de verwachting is dat alle dieren in TBC booster vaccinatie studies gebruikt zullen gaan worden is het niet uit te sluiten dat dat bij een aantal met BCG gevaccineerde neonaten niet het geval zal zijn. Deze dieren kunnen worden ingezet in andere dierstudies, mits niet van dien aard dat de BCG vaccinatie van invloed kan zijn; hierbij is dan sprake van hergebruik. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

C14. (vervanging): Voor het onderzoek naar TBC-infectie zijn andere diersmodellen beschikbaar, bijvoorbeeld zebravissen, koeien en knaagdieren, waarbij vissen en knaagdieren ongeschikt zijn om de lange periode tussen prime en booster vaccinatie te overbruggen. Echter, niet-humane primaten zijn onmisbaar voor het TBC onderzoek gericht op de mens. Niet-humane primaten tonen op immunologisch en fysiologisch gebied de grootste overeenkomst met de mens en de TBC infectie verloopt in deze dieren sterk vergelijkbaar met TBC infectie bij de mens. Hierdoor heeft het uittesten van vaccins tegen TBC in niet-humane primaten een grotere voorspellende waarde voor toepassing bij de mens dan uittesten in andere diersmodellen. De meerwaarde van het gebruik van NHP voor vaccinatie-studies is dat in dit model niet alleen immunresponsen te meten zijn maar ook de bescherming tegen ziekte door experimentele infectie met TB.

Ethische afweging van de DEC:

1. Benoem de centrale morele vraag. Rechtvaardigt het creëren van een cohort neonataal gevaccineerde niet-humane primaten, ten behoeve van het in een later stadium uitvoeren van testen van nieuwe vaccins tegen tuberculose, het ongerief dat niet-humane primaten wordt aangedaan, en de aantasting van hun integriteit? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval gerechtvaardigd of kan de gewenste informatie ook verkregen worden door het inzetten van andersoortige proefdieren, mensen of andere onderzoekmodellen. Is het kort na de geboorte vaccineren met BCG, om zodoende een cohort van dieren te verkrijgen voor verdere vaccin evaluatie studies op jongvolwassen leeftijd te rechtvaardigen?

2. De waarden voor de samenleving zijn gelegen in het sterk reduceren van de verspreiding en incidentie van tuberculose, iets dat hoog op de strategische agenda van de WHO staat. Momenteel is alleen het BCG vaccin beschikbaar en dat wordt algemeen in de wereld toegepast op zeer jonge leeftijd in landen waar TB algemeen voor komt. BCG biedt echter later geen bescherming meer tegen het ontstaan van longziekte in (jong) volwassenen. Naar schatting zijn wereldwijd 1,7 miljard mensen besmet met mycobacteriën, worden jaarlijks 10 miljoen mensen ziek en overlijden jaarlijks 1,5 miljoen mensen aan de gevolgen van tuberculose. De voordelen van het beschikbaar komen van een effectief vaccin zijn zowel sociaal-economisch (minder ziekte bij volwassenen en daarmee minder uitval van jongvolwassenen die essentieel zijn voor gezinnen en de economische zelfredzaamheid van landen, minder zorgkosten) als bevorderlijk voor het algemene welzijn van de samenleving (minder zieken, minder doden en daarmee minder sociale ontwrichting) en is derhalve van groot belang.

De waarde voor de te beschermen personen is gelegen in het voorkomen van infectie met *Mycobacterium tuberculosis*, de verwekker van TBC. Dit betekent een sterke verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van de betrokken personen.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding, door de dieren handelingen met een wetenschappelijk doel te laten ondergaan. Het betreft dieren die kort na de geboorte een eenmalige vaccinatie krijgen (behalve de controlegroep) gevolgd door tweemaal een bloedafname. De aantasting van de integriteit bestaat uit immunomodulatie door het vaccin en is blijvend. De welzijnsaantasting door de handelingen is beperkt en van voorbijgaande aard, de dieren

kunnen kortdurend enige pijn ondervinden door de injectie en door de bloedafnames. Bij bloedafnames worden moeder en kind verdoofd, bij de BCG vaccinatie wordt alleen de moeder verdoofd. Door het kind direct na bloedafname terug te plaatsen bij de moeder en deze samen direct terug te plaatsen in de groep wordt stress zoveel mogelijk beperkt. Daarmee resulteert dit in maximaal licht ongerief voor de dieren.

De waarde voor het onderzoeksveld is toenemend wetenschappelijk inzicht in de werking van potentiële tuberculose vaccins en de respons van het immuunsysteem hierop met name bij neonaten in vergelijking met jongvolwassen dieren. De immunerespons bij jonge dieren ten gevolge van BCG vaccinatie is een direct resultaat binnen de duur van het project. De toekomstige beschikbaarheid van jong gevaccineerde dieren wordt ook binnen dit project gerealiseerd. Dit is van groot belang omdat deze situatie goed aansluit bij hoe nieuwe vaccins bij de mens zullen worden toegepast. Voor het onderzoeksveld is van belang dat niet-humane primaten goed modelleren voor het immuunsysteem bij de mens en dit onderzoek bijdraagt aan extrapolatie naar de mens.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit werk leiden tot het verkrijgen van een vaccin dat beschermt tegen Mycobacterium tuberculose infectie. Het verwachte ongerief voor de dieren valt daardoor moreel te verantwoorden.

3. De DEC concludeert dat de belangen van de samenleving die worden geadresseerd in dit project zwaarder wegen dan de beperkte aantasting van de belangen/waarden van de betrokken proefdieren binnen dit project. Daarbij weegt de DEC mee dat de directe opbrengst van dit project niet de gehele uiteindelijke opbrengst kan omvatten. Het gaat hier om neonatale immuneresponsen en de beschikbaarheid van dieren voor boostervaccinstudies later. Die studies zullen t.z.t. worden getoetst.

Het belang van de doelstelling wordt door de DEC onderschreven in het licht van de beperkte toepasbaarheid en effectiviteit van het enige huidig beschikbare vaccin (BCG) en het grote aantal nieuwe infecties, de ernst van de ziekte en het aantal sterfgevallen per jaar ten gevolge van TBC infectie. De gekozen strategie om pasgeboren dieren met BCG te vaccineren, zodat vervolgens nieuwe vaccins tegen TBC kunnen worden uitgetest bij jongvolwassen dieren die reeds eerder met BCG werden gevaccineerd, sluit goed aan bij de situatie waarin deze vaccins bij de mens zullen worden toegediend. De doelstellingen van dit project zijn in lijn met het beleid van de WHO, haalbaar en kunnen alleen met inzet van niet-humane primaten worden behaald.

De kennis en kunde van de aanvragers wordt onderbouwd door eerder onderzoek naar de immunogeniciteit, veiligheid en effectiviteit van vaccins tegen infectieziekten, en de vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek met niet-humane primaten. Reeds meer dan 20 jaren wordt er in de instelling onderzoek verricht aan Mycobacterium tuberculosis infectie en vaccins tegen deze bacterie. De vaccinontwikkelingen zijn ingebed in internationale samenwerkingsverbanden die verbetering van de volksgezondheid wereldwijd nastreven. Tevens is er veel ervaring met het zorgvuldig omgaan met niet-humane primaten in groepsverband binnen de fokkolonie. De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met Mycobacterium tuberculosis, het op de mens vergelijkbare ziektebeeld na Mycobacterium tuberculosis infectie en de zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in onderzoek.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Belangrijk in dit specifieke geval is dat het project feitelijk een voorbereiding is voor later aan te vragen vaccinstudies. Gezien de inbedding van de onderzoeksgroep in gespecialiseerde internationale consortia en de jarenlange ervaring met TBC vaccin onderzoek zullen de benodigde kandidaat vaccins voor booster vaccinatie beschikbaar zijn en zullen de dieren die in deze aanvraag kort na de geboorte met BCG gevaccineerd worden ook daadwerkelijk nodig zijn in vervolgstudies. Zowel de gekozen strategie van BCG vaccinatie kort na de geboorte om zodoende een cohort te verkrijgen van dieren voor vervolgstudies naar de werkzaamheid van kandidaat vaccins als de noodzaak om de uitkomsten naar de situatie in de mens te kunnen vertalen vereisen een diemodel waarin de aard en verloop van de ziekte, alsmede de immuunresponsen, grote overeenkomsten vertonen met de mens. Hiervoor voldoen alleen niet-humane primaten.

De 3V-principes worden gehonoreerd door het toepassen van sedatie bij kind en moederdier en het zo minimaal mogelijk interfereren in de omgang tussen moeder en kind en de sociale interactie in de groep. Dieren van beide geslachten zullen worden gebruikt. Het ongerief is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt. Het grote aantal dieren dat nodig is valt te rechtvaardigen doordat naar verwachting de inbedding van dit onderzoek in grote internationale consortia zal leiden tot het beschikbaar komen van diverse innovatieve vaccin kandidaten bestemd voor (jong) volwassenen.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

Citaat: Gezien de lange duur van dit onderzoek kunnen de uiteindelijke doelstellingen slechts partieel behaald worden binnen de wettelijk toegestane looptijd van de projectvergunning. De dieren worden bestemd voor vaccinatiestudies in volgende projecten. Tegen die tijd zullen naar verwachting relevante innovatieve vaccinkandidaten beschikbaar zijn en zal het vervolgproject concreter getoetst worden.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing.

U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden en de positionering van dit project in de langere-termijn doelen van dit onderzoek. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling Doelstelling	<p>Citaat: Het project heeft als hoofddoel het creëren van een cohort van neonataal BCG gevaccineerde resusapen en het bestuderen van de daaruit volgende specifieke adaptieve en niet-specifieke aangeboren afweer, om in de toekomst BCG revaccinatie en/of boostervaccinatie in dit relevante model te kunnen evalueren. Als de gevaccineerde dieren de (jong)volwassen leeftijd hebben bereikt (3,5-5 jaar), zullen ze gebruikt worden om de TB boostervaccinatiestrategieën te testen. Vervolgens zullen de dieren geïnfecteerd worden met TB om de effecten van de boostervaccinatie op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie te evalueren.</p> <p>(...)</p> <p>Als tweede doel heeft deze aanvraag het in kaart brengen van de responsen van het adaptieve en van het aangeboren immuunsysteem na neonatale BCG vaccinatie. Rond de piek van de door BCG geïnduceerde respons in humane baby's (11), tussen 6 en 14 weken postvaccinatie, zal een bloedsample van de dieren worden afgenomen, om de BCG respons in neonatale apen te kwantificeren en karakteriseren. De respons zal worden vergeleken met wat gepubliceerd is over BCG vaccinaties in humane baby's (11), alsmede wat er bekend is over de effecten van BCG vaccinatie in adulte NHP (9, 10, 30, 31). Dit zal meer inzicht opleveren in de karakteristieken van dit diermodel.</p> <p>(...)</p> <p>Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonataal BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.</p> <p>De uiteindelijke doelstelling betreft een project dat langer dan 5 jaar duurt. In onderliggend project wordt om die reden alleen de vaccinatie van de jonge dieren beschreven. Het vervolg van dit project zal in een aparte projectvergunning moeten worden aangevraagd.</p>
-------------------------------------	--

<p>Wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Citaat: Het doel van deze aanvraag is om cohorten resusmakaken te creëren die neonataal zijn gevaccineerd met BCG. Ter vergelijking zijn niet-gevaccineerde cohort-gematchte controles nodig die eveneens beschikbaar blijven voor TB boostervaccinevaluatie en TB infectiestudies op later tijdstip.</p> <p>Het unieke van deze studie is dat binnen het instituut de infrastructuur aanwezig is om grotere cohorten neonataal BCG te vaccineren en deze dieren te laten opgroeien in grote fokgroepen die de groepsstructuur van dieren in het wild zo goed mogelijk benaderen.</p> <p>Deze benadering om neonataal BCG gevaccineerde cohorten van resusapen beschikbaar te maken, wordt door het Bill & Melinda Gates Foundation gestuurde CTVD initiatief (Collaboration for TB Vaccine Discovery) en haar NHP Research Community grote waarde toegeëcht. De verkregen informatie met betrekking tot de ontwikkeling van een BCG vaccinatie respons in neonatale apen, en de mogelijkheid om deze te vergelijken met wat gepubliceerd is over deze respons in humane baby's (10, 12) zal een belangrijke bijdrage leveren aan ons inzicht in de eigenschappen van het resusmodel en in het bijzonder in de ontwikkeling van BCG-geïnduceerde aangeboren en adaptieve afweerreacties in pasgeboren versus volwassen dieren. Uiteindelijk moet de bestudering en evaluatie van booster vaccinatie jaren na primaire, neonatale BCG vaccinatie bijdragen aan de klinische ontwikkeling van verbeterde tuberculose vaccinatiestrategieën.</p>
<p>Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Belang is 11.1 [redacted].</p>
<p>Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>Citaat DEC advies: De onderzoeksgroep heeft een ruime ervaring met het onderzoek van TBC vaccins in niet-humane primaten en het instituut heeft veel ervaring met het werken met niet-humane primaten, zowel in experimentele setting als in fokgroepen. De beschikbaarheid van fokgroepen binnen het instituut schept een unieke situatie, waarin TBC vaccin onderzoek gedaan kan worden tegen een achtergrond van BCG vaccinatie kort na de geboorte.</p> <p>Het Secretariaat heeft 11.1 [redacted] onderzoeksgroep.</p>

3V's

Vervanging	
	3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdier vrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.
Verminderen	
	3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen. De proefopzet laat geen ruimte voor verdere vermindering van het aantal baby's in de proef. Hiervoor verwijzen we naar bovenstaande sectie B, t.a.v. de motivatie van het benodigde aantal dieren voor de toekomstige vaccinatie-infectiestudies ten behoeve van vaccinontwikkeling en kennisgeving. Uiteraard zal voor toekomstige vaccinatie-infectiestudies studieontwerp zo worden gekozen dat controlegroepen zoveel als mogelijk gedeeld kunnen worden.

Verfijnen	<p>3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. De baby zal daarom tijdens vaccinatie en bloeding op de moeder blijven. Alleen voor de bloedafname zal de baby een lichte sedatie ondergaan. De baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.</p> <p>Door de moeders te sederen alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren, wordt bij de moeders de stress van deze procedure geminimaliseerd.</p> <p>Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.</p> <p>Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.</p> <p>In zijn algemeenheid stellen we dat dit project alle betrokken dieren in hun gebruikelijke omgeving laat, met permanente huisvesting binnen dezelfde fokgroep. Daarmee wordt de kans op stress ten gevolge van dit project sterk beperkt.</p>
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: 11.1	

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	---

3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: De gevaccineerde baby's en de cohort-gematchte niet-gevaccineerde controles zullen in principe worden gebruikt in TB boostervaccinevaluatiestudies en dat valt niet onder de definitie van hergebruik. Echter, de dieren die uiteindelijk mogelijk niet in TB booster vaccinatie studies zullen worden gebruikt, kunnen worden hergebruikt in andere dierproeven. De verwachting is echter dat alle dieren in TB boostervaccinevaluatiestudies gebruikt zullen worden en dat er dus geen dieren zullen worden hergebruikt.

Mochten onvoorzien BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweer-remmende behandeling wordt afgeraden.

De meeste moederdieren in de fok zijn niet eerder gebruikt in dierproeven, maar een enkeling wel. In dat geval is er dus sprake van hergebruik.

Nadat de moederdieren in deze dierproef zijn geweest, is er geen wettelijk bezwaar voor hergebruik daarna. De dieren zijn alleen niet inzetbaar voor experimenten waarvoor een eerdere zwangerschap een exclusie criterium is. Hergebruik zal plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen	Nee	

Naam proef		
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 100,0% Licht	

5 Samenvatting

Deze aanvraag bevat 11.1 over de doelstelling, het belang, de 3V's en de strategie om tot een besluit te komen. Het DEC advies kan hieraan ten grondslag liggen.

Het gebruik van niet-humane primaten is 11.1 .

De dieren in dit project worden gevaccineerd ten behoeve van een nog in te dienen vergunningaanvraag over een aantal jaar. Dit betekent dat het op dit

moment moeilijk is om het exacte aantal dieren te berekenen. De aanvrager laat wel zien hoe zij hierover nagedacht hebben en hoe zij het aantal dieren wat zij vaccineren voor de vervolgstudies in de loop van de tijd zo goed mogelijk blijven inschatten.

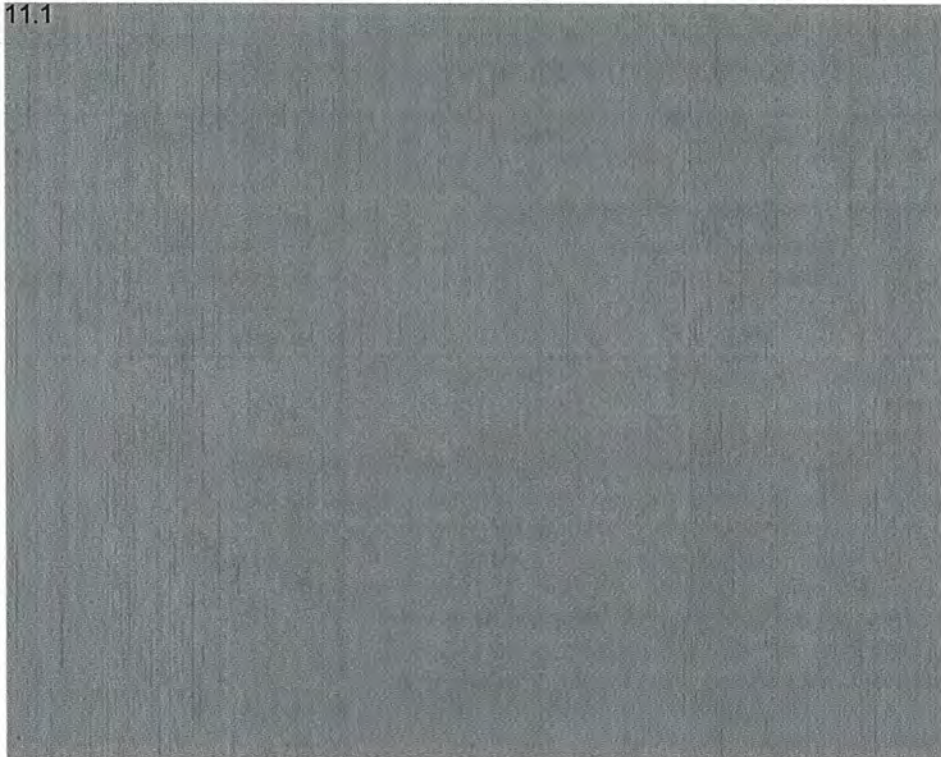
Het Secretariaat ziet 11.1

TBC vaccin.

Het is voor de aanvrager van belang om zich te realiseren dat vergunning van onderliggende aanvraag niet automatisch zal leiden tot vergunning van de vervolgaanvraag, o.a. omdat de situatie op dat moment totaal anders kan zijn. Dit kan worden vermeld in de beschikking, of in de bijbehorende e-mail.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

11.1



7 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

Datum 17 maart 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD10.2.g

Instelling: 10.2.g
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie
Aanvraagnummer: AVD10.2.g
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Fundamenteel onderzoek
Translationeel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan DEC dan wel aanvrager.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		320	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

De noodzaak voor het gebruik van niet-humane primaten is als volgt onderbouwd (citeren):

De evaluatie van de werkzaamheid van nieuwe vaccins en vaccinatiestrategieën in de mens (zowel primaire vaccinatie als BCG boosting) wordt door een aantal praktische zaken beperkt. Zo is de beschikbaarheid en de capaciteit van klinische testfaciliteiten beperkend, en vanwege de relatief lage incidentie van TB vereisen dergelijke studies een groot aantal deelnemers om tot statistisch betekenisvolle resultaten te komen. Dergelijke studies duren erg lang en zijn zeer kostbaar. Experimentele infecties met *M.tuberculosis* in vrijwilligers zijn ethisch uitgesloten vanwege de voornoemde, moeizame (antibioticum)behandeling. Pogingen om gecontroleerde humane infectiemodellen te ontwikkelen, bevinden zich nog in een pril en prematuur stadium (16, 17).

Translationeel TB vaccinonderzoek is derhalve nog steeds aangewezen op het gebruik van preklinische modellen. Voor het onderzoek aan verscheidene aspecten van TB zijn diverse diermodellen beschikbaar, onder andere in

zebravissen, knaagdieren, koeien en apen (18). Ieder van deze diermodellen heeft uiteraard zijn specifieke kwaliteiten en tekortkomingen (18, 19). Voor een model voor translationeel onderzoek dat is gebaseerd op neonatale BCG vaccinatie is het belangrijk dat het proefdier grote voorspellende waarde heeft voor de mens. Er is wat betreft tuberculose geen andere diersoort met grotere overeenkomsten met de mens op immunologisch, pathologisch en fysiologisch gebied dan de niet-humane primate (NHP) en makaken (*Macaca spp*) in het bijzonder. TB infectie in makaken heeft grote overeenkomsten met TB infectie in mensen, met betrekking tot diverse klinische symptomen, zowel pulmonair als extrapulmonair, en diverse aspecten van TB-specifieke afweer (20). Dit model wordt veel gebruikt voor TB vaccin ontwikkeling (20, 21).

Zowel resusmakaken als Java apen (ook een makaaksoort) worden veel gebruikt in TB onderzoek. Resusapen hebben in het kader van deze studie het voordeel boven Java apen, dat ze een geboorteseizoen kennen. Dat maakt het gemakkelijker het vaccineren en bloeden van dieren in een fokgroep uit te voeren. Bovendien zijn resusapen ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen. Neonatale dieren zijn nodig omdat BCG vaccinaties in mensen ook gebeurt bij pasgeboren baby's.

Van alle diersoorten die voor TB onderzoek beschikbaar zijn, is er geen die grotere gelijkenis vertoont met TB bij de mens dan makaken. Die gelijkenis betreft niet alleen de manifestatie van de ziekte in al zijn facetten (en de partiële werking van BCG), maar vooral ook de diverse componenten van het afweersysteem die een mogelijke rol spelen bij (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. Resusapen zijn beschikbaar en ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen.

Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonatale BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.

Citaat uit DEC advies: De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten:</p> <p>Gestelde vraag/vragen: Waarom kunnen booster TBC vaccinatie strategieën niet in de mens getest worden en zijn hiervoor niet-humane primaten nodig? Nadere onderbouwing van het benodigde aantal dieren, betere omschrijving van de beoogde behandeling van de dieren en uitkomstparameters, nadere omschrijving van de nadelige effecten van de behandeling, enkele tekstuele aanpassingen.</p> <p>Verstrekt(e) antwoord(en): De noodzaak voor het gebruik van non-humane primaten is beter onderbouwd, alsmede het aantal dieren. Systemische en lokale effecten van vaccinatie zijn uitgelegd en de gevolgen voor hergebruik zijn verduidelijkt. Tekstuele aanpassingen zijn doorgevoerd.</p> <p>C1. (...) De dieren, zowel uit de BCG vaccinatie als uit de controle groep, blijven bij hun moeders in de oorspronkelijke fokgroep en vormen zo een cohort voor toekomstige dierexperimenten waarin booster vaccinatie strategieën in jongvolwassenen zullen worden getest. Voor dergelijke vervolgstudies is reeds een projectvergunning verleend (AVD10.2.g [redacted]). Aangezien de in de huidige aanvraag met BCG gevaccineerde neonaten pas op 3 tot 4 jarige leeftijd ingezet kunnen worden als jongvolwassenen voor vervolgstudies zal de projectvergunning AVD10.2.g [redacted] dan reeds verlopen zijn en zal voor de vervolgstudies een nieuwe aanvraag moeten worden ingediend. De huidige aanvraag bevat slechts één onderdeel en daarbinnen vormen het toedienen van het vaccin en de twee vervolgbloedingen voor het bepalen van de immunrespons een logisch geheel. Ook is er voldoende samenhang met de in projectvergunning AVD10.2.g [redacted] beschreven rationale en de daar in bijlage 1 beschreven dierproeven voor het evalueren van effectiviteit en veiligheid van nieuwe preventieve behandelmethodes tegen TBC in niet-humane primaten. Het ontwikkelen van vaccinatie strategieën binnen een setting van reeds eerder toegediende BCG vaccinatie aan pasgeborenen past binnen de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gestelde doelen en internationale ontwikkelingen. Daarmee vormt dit project een samenhangend geheel en sluit aan bij de eerdere projectvergunning AVD10.2.g [redacted].</p>
-------------------	---

C2. (wetgeving): Er is, zover de DEC kan overzien, geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het wettelijk kader van de Wod (beperking van de maximale projectduur) maakt dat nu allereerst de neonatale vaccinatie wordt voorgelegd.

C9 (bijzondere categorieën):

Niet-menselijke primaten (10e)

Hergebruik (1e, lid 2)

De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en het met de mens vergelijkbare ziektebeeld. Bovendien vertoont deze diersoort zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. Dit model is een veelgebruikt model voor TBC vaccin ontwikkeling. De lange levensduur van deze dieren maakt het mogelijk om een lang tijdspad aan te houden tussen eerste vaccinatie met BCG na de geboorte en booster vaccinatie en kan zodoende de situatie bij de mens goed modelleren. Alhoewel de verwachting is dat alle dieren in TBC booster vaccinatie studies gebruikt zullen gaan worden is het niet uit te sluiten dat dat bij een aantal met BCG gevaccineerde neonaten niet het geval zal zijn. Deze dieren kunnen worden ingezet in andere dierstudies, mits niet van dien aard dat de BCG vaccinatie van invloed kan zijn; hierbij is dan sprake van hergebruik. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

C14. (vervanging): Voor het onderzoek naar TBC-infectie zijn andere diermodellen beschikbaar, bijvoorbeeld zebravissen, koeien en knaagdieren, waarbij vissen en knaagdieren ongeschikt zijn om de lange periode tussen prime en booster vaccinatie te overbruggen. Echter, niet-humane primaten zijn onmisbaar voor het TBC onderzoek gericht op de mens. Niet-humane primaten tonen op immunologisch en fysiologisch gebied de grootste overeenkomst met de mens en de TBC infectie verloopt in deze dieren sterk vergelijkbaar met TBC infectie bij de mens. Hierdoor heeft het uittesten van vaccins tegen TBC in niet-humane primaten een grotere voorspellende waarde voor toepassing bij de mens dan uittesten in andere diermodellen. De meerwaarde van het gebruik van NHP voor vaccinatie-studies is dat in dit model niet alleen immuunresponsen te meten zijn maar ook de bescherming tegen ziekte door experimentele infectie met TB.

Ethische afweging van de DEC:

1. Benoem de centrale morele vraag. Rechtvaardigt het creëren van een cohort neonataal gevaccineerde niet-humane primaten, ten behoeve van het in een later stadium uitvoeren van testen van nieuwe vaccins tegen tuberculose, het ongerief dat niet-humane primaten wordt aangedaan, en de aantasting van hun integriteit? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval gerechtvaardigd of kan de gewenste informatie ook verkregen worden door het inzetten van andersoortige proefdieren, mensen of andere onderzoekmodellen. Is het kort na de geboorte vaccineren met BCG, om zodoende een cohort van dieren te verkrijgen voor verdere vaccin evaluatie studies op jongvolwassen leeftijd te rechtvaardigen?

2. De waarden voor de samenleving zijn gelegen in het sterk reduceren van de verspreiding en incidentie van tuberculose, iets dat hoog op de strategische agenda van de WHO staat. Momenteel is alleen het BCG vaccin beschikbaar en dat wordt algemeen in de wereld toegepast op zeer jonge leeftijd in landen waar TB algemeen voor komt. BCG biedt echter later geen bescherming meer tegen het ontstaan van longziekte in (jong) volwassenen. Naar schatting zijn wereldwijd 1,7 miljard mensen besmet met mycobacteriën, worden jaarlijks 10 miljoen mensen ziek en overlijden jaarlijks 1,5 miljoen mensen aan de gevolgen van tuberculose. De voordelen van het beschikbaar komen van een effectief vaccin zijn zowel sociaal-economisch (minder ziekte bij volwassenen en daarmee minder uitval van jongvolwassenen die essentieel zijn voor gezinnen en de economische zelfredzaamheid van landen, minder zorgkosten) als bevorderlijk voor het algemene welzijn van de samenleving (minder zieken, minder doden en daarmee minder sociale ontwrichting) en is derhalve van groot belang.

De waarde voor de te beschermen personen is gelegen in het voorkomen van infectie met Mycobacterium tuberculosis, de verwekker van TBC. Dit betekent een sterke verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van de betrokken personen.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding, door de dieren handelingen met een wetenschappelijk doel te laten ondergaan. Het betreft dieren die kort na de geboorte een eenmalige vaccinatie krijgen (behalve de controlegroep) gevolgd door tweemaal een bloedafname. De aantasting van de integriteit bestaat uit immunomodulatie door het vaccin en is blijvend. De welzijnsaantasting door de handelingen is beperkt en van voorbijgaande aard, de dieren

kunnen kortdurend enige pijn ondervinden door de injectie en door de bloedafnames. Bij bloedafnames worden moeder en kind verdoofd, bij de BCG vaccinatie wordt alleen de moeder verdoofd. Door het kind direct na bloedafname terug te plaatsen bij de moeder en deze samen direct terug te plaatsen in de groep wordt stress zoveel mogelijk beperkt. Daarmee resulteert dit in maximaal licht ongerief voor de dieren.

De waarde voor het onderzoeksveld is toenemend wetenschappelijk inzicht in de werking van potentiële tuberculose vaccins en de respons van het immuunsysteem hierop met name bij neonaten in vergelijking met jongvolwassen dieren. De immunerespons bij jonge dieren ten gevolge van BCG vaccinatie is een direct resultaat binnen de duur van het project. De toekomstige beschikbaarheid van jong gevaccineerde dieren wordt ook binnen dit project gerealiseerd. Dit is van groot belang omdat deze situatie goed aansluit bij hoe nieuwe vaccins bij de mens zullen worden toegepast. Voor het onderzoeksveld is van belang dat niet-humane primaten goed modelleren voor het immuunsysteem bij de mens en dit onderzoek bijdraagt aan extrapolatie naar de mens.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit werk leiden tot het verkrijgen van een vaccin dat beschermt tegen Mycobacterium tuberculose infectie. Het verwachte ongerief voor de dieren valt daardoor moreel te verantwoorden.

3. De DEC concludeert dat de belangen van de samenleving die worden geadresseerd in dit project zwaarder wegen dan de beperkte aantasting van de belangen/waarden van de betrokken proefdieren binnen dit project. Daarbij weegt de DEC mee dat de directe opbrengst van dit project niet de gehele uiteindelijke opbrengst kan omvatten. Het gaat hier om neonatale immuneresponsen en de beschikbaarheid van dieren voor boostervaccinstudies later. Die studies zullen t.z.t. worden getoetst.

Het belang van de doelstelling wordt door de DEC onderschreven in het licht van de beperkte toepasbaarheid en effectiviteit van het enige huidig beschikbare vaccin (BCG) en het grote aantal nieuwe infecties, de ernst van de ziekte en het aantal sterfgevallen per jaar ten gevolge van TBC infectie. De gekozen strategie om pasgeboren dieren met BCG te vaccineren, zodat vervolgens nieuwe vaccins tegen TBC kunnen worden uitgetest bij jongvolwassen dieren die reeds eerder met BCG werden gevaccineerd, sluit goed aan bij de situatie waarin deze vaccins bij de mens zullen worden toegediend. De doelstellingen van dit project zijn in lijn met het beleid van de WHO, haalbaar en kunnen alleen met inzet van niet-humane primaten worden behaald.

De kennis en kunde van de aanvragers wordt onderbouwd door eerder onderzoek naar de immunogeniciteit, veiligheid en effectiviteit van vaccins tegen infectieziekten, en de vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek met niet-humane primaten. Reeds meer dan 20 jaren wordt er in de instelling onderzoek verricht aan Mycobacterium tuberculosis infectie en vaccins tegen deze bacterie. De vaccinontwikkelingen zijn ingebed in internationale samenwerkingsverbanden die verbetering van de volksgezondheid wereldwijd nastreven. Tevens is er veel ervaring met het zorgvuldig omgaan met niet-humane primaten in groepsverband binnen de fokkolonie. De keuze voor deze diersoort is gebaseerd op bewezen gevoeligheid voor infectie met Mycobacterium tuberculose, het op de mens vergelijkbare ziektebeeld na Mycobacterium tuberculosis infectie en de zeer grote fysiologische en immunologische overeenkomsten met de mens. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in onderzoek.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Belangrijk in dit specifieke geval is dat het project feitelijk een voorbereiding is voor later aan te vragen vaccinstudies. Gezien de inbedding van de onderzoeksgroep in gespecialiseerde internationale consortia en de jarenlange ervaring met TBC vaccin onderzoek zullen de benodigde kandidaat vaccins voor booster vaccinatie beschikbaar zijn en zullen de dieren die in deze aanvraag kort na de geboorte met BCG gevaccineerd worden ook daadwerkelijk nodig zijn in vervolgstudies. Zowel de gekozen strategie van BCG vaccinatie kort na de geboorte om zodoende een cohort te verkrijgen van dieren voor vervolgstudies naar de werkzaamheid van kandidaat vaccins als de noodzaak om de uitkomsten naar de situatie in de mens te kunnen vertalen vereisen een diermodel waarin de aard en verloop van de ziekte, alsmede de immuunresponsen, grote overeenkomsten vertonen met de mens. Hiervoor voldoen alleen niet-humane primaten.

De 3V-principes worden gehonoreerd door het toepassen van sedatie bij kind en moederdier en het zo minimaal mogelijk interfereren in de omgang tussen moeder en kind en de sociale interactie in de groep. Dieren van beide geslachten zullen worden gebruikt. Het ongerief is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt. Het grote aantal dieren dat nodig is valt te rechtvaardigen doordat naar verwachting de inbedding van dit onderzoek in grote internationale consortia zal leiden tot het beschikbaar komen van diverse innovatieve vaccin kandidaten bestemd voor (jong) volwassenen.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:
Citaat: Gezien de lange duur van dit onderzoek kunnen de uiteindelijke doelstellingen slechts partieel behaald worden binnen de wettelijk toegestane looptijd van de projectvergunning. De dieren worden bestemd voor vaccinatiestudies in volgende projecten. Tegen die tijd zullen naar verwachting relevante innovatieve vaccinkandidaten beschikbaar zijn en zal het vervolgproject concreter getoetst worden.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing.
--

U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden en de positionering van dit project in de langere-termijn doelen van dit onderzoek. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.
--

4 Inhoudelijke beoordeling

<p>Doelstelling Doelstelling</p>	<p>Citaat: Het project heeft als hoofddoel het creëren van een cohort van neonataal BCG gevaccineerde resusapen en het bestuderen van de daaruit volgende specifieke adaptieve en niet-specifieke aangeboren afweer, om in de toekomst BCG revaccinatie en/of boostervaccinatie in dit relevante model te kunnen evalueren. Als de gevaccineerde dieren de (jong)volwassen leeftijd hebben bereikt (3,5-5 jaar), zullen ze gebruikt worden om de TB boostervaccinatiestrategieën te testen. Vervolgens zullen de dieren geïnfecteerd worden met TB om de effecten van de boostervaccinatie op het reduceren van de TB verschijnselen en/of incidentie te evalueren.</p> <p>(...)</p> <p>Als tweede doel heeft deze aanvraag het in kaart brengen van de responsen van het adaptieve en van het aangeboren immuunsysteem na neonatale BCG vaccinatie. Rond de piek van de door BCG geïnduceerde respons in humane baby's (11), tussen 6 en 14 weken postvaccinatie, zal een bloedsample van de dieren worden afgenomen, om de BCG respons in neonatale apen te kwantificeren en karakteriseren. De respons zal worden vergeleken met wat gepubliceerd is over BCG vaccinaties in humane baby's (11), alsmede wat er bekend is over de effecten van BCG vaccinatie in adulte NHP (9, 10, 30, 31). Dit zal meer inzicht opleveren in de karakteristieken van dit diermodel.</p> <p>(...)</p> <p>Er is reeds een projectvergunning afgegeven voor de evaluatie van vaccinatiestrategieën en behandelmethoden in een tuberculose-infectiemodel in makaken. Voor de uiteindelijke evaluatie van booster vaccinatie in de met dit protocol te verkrijgen neonataal BCG gevaccineerde resusmakaken, zal die projectvergunning te zijner tijd opnieuw moeten worden aangevraagd.</p> <p>De uiteindelijke doelstelling betreft een project dat langer dan 5 jaar duurt. In onderliggend project wordt om die reden alleen de vaccinatie van de jonge dieren beschreven. Het vervolg van dit project zal in een aparte projectvergunning moeten worden aangevraagd.</p>
---	--

<p>Wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Citaat: Het doel van deze aanvraag is om cohorten resusmakaken te creëren die neonataal zijn gevaccineerd met BCG. Ter vergelijking zijn niet-gevaccineerde cohort-gematchte controles nodig die eveneens beschikbaar blijven voor TB boostervaccinevaluatie en TB infectiestudies op later tijdstip.</p> <p>Het unieke van deze studie is dat binnen het instituut de infrastructuur aanwezig is om grotere cohorten neonataal BCG te vaccineren en deze dieren te laten opgroeien in grote fokgroepen die de groepsstructuur van dieren in het wild zo goed mogelijk benaderen.</p> <p>Deze benadering om neonataal BCG gevaccineerde cohorten van resusapen beschikbaar te maken, wordt door het Bill & Melinda Gates Foundation gestuurde CTVD initiatief (Collaboration for TB Vaccine Discovery) en haar NHP Research Community grote waarde toegeëcht. De verkregen informatie met betrekking tot de ontwikkeling van een BCG vaccinatie respons in neonatale apen, en de mogelijkheid om deze te vergelijken met wat gepubliceerd is over deze respons in humane baby's (10, 12) zal een belangrijke bijdrage leveren aan ons inzicht in de eigenschappen van het resusmodel en in het bijzonder in de ontwikkeling van BCG-geïnduceerde aangeboren en adaptieve afweerreacties in pasgeboren versus volwassen dieren. Uiteindelijk moet de bestudering en evaluatie van booster vaccinatie jaren na primaire, neonatale BCG vaccinatie bijdragen aan de klinische ontwikkeling van verbeterde tuberculose vaccinatiestrategieën.</p>
<p>Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Belang is 11.1 .</p>
<p>Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>Citaat DEC advies: De onderzoeksgroep heeft een ruime ervaring met het onderzoek van TBC vaccins in niet-humane primaten en het instituut heeft veel ervaring met het werken met niet-humane primaten, zowel in experimentele setting als in fokgroepen. De beschikbaarheid van fokgroepen binnen het instituut scheidt een unieke situatie, waarin TBC vaccin onderzoek gedaan kan worden tegen een achtergrond van BCG vaccinatie kort na de geboorte.</p> <p>Het Secretariaat heeft 11.1 onderzoeksgroep.</p>

3V's

Vervanging	
	3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.
Verminderen	
	3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen. De proefopzet laat geen ruimte voor verdere vermindering van het aantal baby's in de proef. Hiervoor verwijzen we naar bovenstaande sectie B, t.a.v. de motivatie van het benodigde aantal dieren voor de toekomstige vaccinatie-infectiestudies ten behoeve van vaccinontwikkeling en kennisgaring. Uiteraard zal voor toekomstige vaccinatie-infectiestudies studieontwerp zo worden gekozen dat controlegroepen zoveel als mogelijk gedeeld kunnen worden.

Verfijnen	<p>3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. De baby zal daarom tijdens vaccinatie en bloeding op de moeder blijven. Alleen voor de bloedafname zal de baby een lichte sedatie ondergaan. De baby wordt weer op de moeder geplaatst tijdens het wakker worden.</p> <p>Door de moeders te sederen alvorens de biotechnische handelingen bij hun baby's uit te voeren, wordt bij de moeders de stress van deze procedure geminimaliseerd.</p> <p>Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.</p> <p>Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.</p> <p>In zijn algemeenheid stellen we dat dit project alle betrokken dieren in hun gebruikelijke omgeving laat, met permanente huisvesting binnen dezelfde fokgroep. Daarmee wordt de kans op stress ten gevolge van dit project sterk beperkt.</p>
<p>3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: 11.1 .</p>	

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
------------	---

3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen: Citaat: De gevaccineerde baby's en de cohort-gematchte niet-gevaccineerde controles zullen in principe worden gebruikt in TB boostervaccinevaluatiestudies en dat valt niet onder de definitie van hergebruik. Echter, de dieren die uiteindelijk mogelijk niet in TB booster vaccinatie studies zullen worden gebruikt, kunnen worden hergebruikt in andere dierproeven. De verwachting is echter dat alle dieren in TB boostervaccinevaluatiestudies gebruikt zullen worden en dat er dus geen dieren zullen worden hergebruikt.

Mochten onvoorzien BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweer-remmende behandeling wordt afgeraden.

De meeste moederdieren in de fok zijn niet eerder gebruikt in dierproeven, maar een enkeling wel. In dat geval is er dus sprake van hergebruik.

Nadat de moederdieren in deze dierproef zijn geweest, is er geen wettelijk bezwaar voor hergebruik daarna. De dieren zijn alleen niet inzetbaar voor experimenten waarvoor een eerdere zwangerschap een exclusie criterium is. Hergebruik zal plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen	Nee	

Naam proef		
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 100,0% Licht	

5 Samenvatting

Deze aanvraag bevat 11.1 over de doelstelling, het belang, de 3V's en de strategie om tot een besluit te komen. Het DEC advies kan hieraan ten grondslag liggen.

Het gebruik van niet-humane primaten is 11.1.

De dieren in dit project worden gevaccineerd ten behoeve van een nog in te dienen vergunningaanvraag over een aantal jaar. Dit betekent dat het op dit

moment moeilijk is om het exacte aantal dieren te berekenen. De aanvrager laat wel zien hoe zij hierover nagedacht hebben en hoe zij het aantal dieren wat zij vaccineren voor de vervolgstudies in de loop van de tijd zo goed mogelijk blijven inschatten.

Het Secretariaat ziet 11.1

TBC vaccin.

Het is voor de aanvrager van belang om zich te realiseren dat vergunning van onderliggende aanvraag niet automatisch zal leiden tot vergunning van de vervolgaanvraag, o.a. omdat de situatie op dat moment totaal anders kan zijn. Dit kan worden vermeld in de beschikking, of in de bijbehorende e-mail.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 11.1

Het Secretariaat

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 16 maart 2020 tot en met 31 december 2024.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarde te stellen:

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2025 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2025 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: [Secretariaat OBDA](#)
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Ondertekening AVD 10.2.g akkoord
Datum: woensdag 18 maart 2020 09:32:16

Beste 10.2.e ,

De beschikking van aanvraag AVD 10.2.g is ondertekend.

Opmerkingen m.b.t. de beschikking:

@10.2.e : je hebt gelijk, dit volgt gewoon uit de wet. geen opmerking dus. @10.2.e : hij kan gewoon verstuurd worden zo!

Ferry Braunstahl

Van: Info-zbo
Aan: 10.2.e
Cc:
Bcc:
Onderwerp: Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven AVC10.2.g
Datum: woensdag 18 maart 2020 10:04:41
Bijlagen: DEC advies AVC10.2.g.pdf
Beschikking 9247.pdf

Geachte 10.2.e ,

In de bijlage treft u het besluit op uw digitaal ontvangen aanvraag voor een projectvergunning. Gedurende de behandeling van uw aanvraag hebben wij hierover met u per e-mail gecorrespondeerd. Op uw verzoek hebben wij de verantwoordelijk onderzoeker uit uw organisatie in de CC gezet.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

.....
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g
10.2.e
10.2.g

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie
Aanvraagnummer**
AVD 10.2.g
Bijlagen
3

Datum 18 maart 2020
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e,

Op 20 januari 2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie" met aanvraagnummer AVD 10.2.g. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. De vergunning wordt afgegeven van 18 maart 2020 tot en met 31 december 2024.

Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2025 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie 10.2.g (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 25 februari 2020. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Overwegingen

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project moet er een beoordeling plaatsvinden zoals bedoeld in artikel 10a1, eerste lid, onder d van de wet. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2025 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

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 93118, 2509 AC Den Haag.

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

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Datum:

18 maart 2020

Aanvraagnummer:

AVC 10.2.g

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

18 maart 2020

Aanvraagnummer:

AVC 10.2.g

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

10.2.e

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: 10.2.g

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 18 maart 2020 tot en met 31 december 2024, voor het project "Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie" met aanvraagnummer AVD10.2.g, na advies van dierexperimentencommissie 10.2.g. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is 10.2.e.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 20 januari 2020
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 25 februari 2020;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen, zoals ontvangen op 25 februari 2020;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 25 februari 2020;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 25 februari 2020.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Neonatale BCG vaccinatie in resusapen			
	Rhesusapen (Macaca mulatta)	320	100,0% Licht

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2025 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, tweede lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.

Aanvraagnummer:

AVD10.2.g

- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD10.2.g

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, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet 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, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

In artikel 9 van de wet 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

Aanvraagnummer:

AVD10.2.g

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 blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b van de wet 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 van de wet 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 van de wet 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.

Levensloofdossier

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

Niet-menselijke primaten

De Minister heeft een ontheffing verleend volgens artikel 10e, zevende lid van de wet, die het gebruik van niet-menselijke primaten toestaat voor een periode van maximaal vijf jaar.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, eerste lid onder d en derde lid van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die

Aanvraagnummer:
AVD10.2.g

leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld.

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: 10.2.g
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g
Datum: maandag 30 maart 2020 13:53:55

Geachte 10.2.g,

Op 20-01-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Neonatale BCG vaccinatie in resusapen als model voor humane neonatale BCG vaccinatie' met aanvraagnummer AVD 10.2.g.

De CCD heeft de aanvrager geen aanvullende vragen gesteld.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 18-3-2020.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden en de positionering van dit project in de langere-termijn doelen van dit onderzoek. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.g, 10.2.e
Aan: [redacted]
Onderwerp: Via e-mail verzenden: AVC10.2.g NTS_publicatie
Datum: maandag 30 maart 2020 13:56:15
Bijlagen: [AVC10.2.g_NTS_publicatie.docx](#)

25

Nog een NTS ter publicatie.



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	BCG vaccinatie van pasgeboren resusapen voor de ontwikkeling van vaccins en verbeterde vaccinatiestrategieën tegen tuberculose
1.2 Looptijd van het project	1 maart 2020 t/m 31 december 2024
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, apen, BCG vaccinatie, baby's

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Tuberculose (TB) is wereldwijd onder kinderen en volwassenen nog steeds één van de belangrijkste doodsoorzaken. In 2018 kregen 10 miljoen mensen TB en bijna 1,5 miljoen mannen, vrouwen en kinderen overleden aan de gevolgen van TB.</p> <p>TB wordt veroorzaakt door een bacterie, <i>Mycobacterium tuberculosis (Mtb)</i>. Het enig beschikbare vaccin is Bacille Calmette-Guérin (BCG), een levende, verzwakte stam van het aan <i>Mtb</i> verwante <i>M. bovis</i>. BCG wordt aan circa 80% van alle pasgeborenen toegediend. Echter, BCG vaccinatie is maar gedeeltelijk effectief. Het geeft weliswaar bescherming tegen de meest ernstige symptomen</p>
---	---

in kinderen, maar het beschermt niet of zeer beperkt tegen TB infectie en ziekte in (jong)volwassenen. TB wordt vooral verspreid door (jong)volwassenen.

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft zich ten doel gesteld om het aantal doden ten gevolge van TB in 2035 met 95% te verminderen ten opzichte van het aantal doden in 2014. Wat betreft preventie door vaccinatie worden diverse strategieën toegepast. Deze zijn mede gebaseerd op het vervangen van BCG door een sterker en/of veiliger vaccin, het versterken van de BCG respons op latere leeftijd (zogenoeten booster vaccinatie), of een combinatie van beide.

Dit project heeft als uiteindelijk doel het beschikbaar krijgen van jongvolwassen dieren die als baby met BCG zijn gevaccineerd, om zulke booster vaccinaties te kunnen onderzoeken en ontwikkelen. Daarom zullen voor dit project apen vlak na de geboorte worden gevaccineerd met BCG.

Resusapen zijn pas na circa 4 jaar (jong)volwassen en om voldoende aantallen te verkrijgen, moeten we meerdere jaren vaccineren. Een TB booster vaccinatie en infectie experiment duurt vele maanden tot meer dan een jaar. Daarmee overstijgt de looptijd van het gehele traject de maximale toegestane projectduur van 5 jaar. Deze aanvraag omvat dan ook alleen de BCG vaccinaties en immuunanalyse in pasgeborenen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De opbrengst van dit project is het verkrijgen van dieren die (al dan niet) kort na geboorte met BCG zijn gevaccineerd, opdat TB booster vaccinatiestrategieën in een latere fase bestudeerd kunnen worden.

Tegelijkertijd bestuderen wij de afweerreactie die door BCG wordt opgewekt om met die bij de mens te kunnen vergelijken en ons model beter te kunnen begrijpen. In een latere fase zullen we kunnen bepalen hoe deze afweerreacties doorwerken op booster vaccinaties en bescherming tegen TB.

Uiteindelijk zal onze kennis en inspanning bijdragen aan de ontwikkeling van betere booster vaccinatiestrategieën in de strijd tegen TB.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit project zullen resusapen (*Macaca mulatta*) worden gebruikt. Het maximum aantal is 200 pasgeborene resusbaby's (exclusief hun moeders). We streven naar een verdeling van 4:1 als het gaat om BCG-gevaccineerden en niet-gevaccineerde controles. De moederdieren kunnen meerdere jaren achter elkaar een baby krijgen en hun aantal zal daarom lager zijn dan het aantal pasgeborenen (maximaal 120).

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Net als bij de mens, leidt intradermale BCG vaccinatie in resusapen tot een tijdelijke, zelflimiterende huidreactie die geen behandeling behoeft. De BCG vaccinatie heeft verder geen nadelig effect op gezondheid en welzijn. Biotechnische handelingen worden onder verdoving uitgevoerd, waardoor de stress van het ondergaan van de handelingen wordt geminimaliseerd.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht ongerief, voor alle dieren.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De BCG-gevaccineerde en niet-gevaccineerde controle dieren zullen op een later moment worden gebruikt in TB booster vaccinatiestudies. De moederdieren blijven in de fokgroep en kunnen op enig moment worden gebruikt in andere studies.

Mochten onvoorzien BCG-gevaccineerde dieren overblijven, dan komen deze voor andere studies beschikbaar, maar hergebruik in studies met een afweermende behandeling wordt afgeraden.

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.

Het bestuderen van de werkzaamheid van TB vaccins tegen natuurlijke infectie in de kliniek wordt sterk belemmerd door een gebrek aan testcapaciteit, door de kostbaarheid en met name de omvang en langdurigheid van dergelijke studies (een enkele fase 3 trial, van voorbereiding tot eind, duurt circa 8 jaar en vereist duizenden deelnemers).

Experimentele TB infectie in de mens is vooralsnog uitgesloten, omdat de ziekte ernstig en de behandeling moeizaam, langdurig en niet zonder bijwerking is.

Het is met de huidige stand van wetenschap niet mogelijk om werkzaamheid van vaccins zonder levende dieren te bestuderen, omdat we niet weten welk kenmerk als surrogaat voor beschermende afweer kan dienen en omdat de huidige proefdiervrije alternatieven de complexiteit van het afweersysteem onvoldoende nabootsen.

4.2 **Vermindering**

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

Er worden niet meer dieren gevaccineerd dan we nodig achten voor toekomstige studies naar de werkzaamheid van booster vaccinatie op latere leeftijd. (Voor die toekomstige studies wordt op basis van eerdere resultaten uit vergelijkbare experimenten, de groepsgrootte geschat op 8 tot 12 dieren per groep, en controle groepen zullen zoveel als mogelijk worden gedeeld.)

Terwijl duidelijk is dat het onderzoeksveld op dit moment behoefte heeft aan (jong)volwassen resusapen die neonataal BCG-gevaccineerd zijn, zullen we voortdurend in onze netwerken verifiëren dat deze behoefte niet verandert. Mocht die behoefte onverwacht verminderen, dan zullen we dit vaccinatieprogramma afbouwen.

Door aangewezen fokgroepen enige tijd in stand te laten, verminderen we het gebruik van het aantal moeders, omdat zij jaren achtereen kinderen kunnen krijgen.

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.

Van alle diersoorten die voor TB onderzoek beschikbaar zijn, is er geen die grotere gelijkenis vertoont met TB bij de mens dan makaken. Die gelijkenis betreft niet alleen de manifestatie van de ziekte in al zijn facetten (en de partiële werking van BCG), maar vooral ook de diverse componenten van het afweersysteem die een mogelijke rol spelen bij (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. Resusapen zijn beschikbaar en ziektegevoelig, waarmee met beperkte groepsgroottes de hoogst mogelijke voorspellende waarde kan worden verkregen.

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

Vaccinatie van baby's kan in principe zonder sedatie worden uitgevoerd, mits ze niet van hun moeder worden gescheiden. Moederdieren zullen wel tijdens vaccinatie worden verdoofd. Voor de bloedafname binnen 6 tot 14 weken na vaccinatie en die een half jaar later, zullen alle betrokken dieren worden verdoofd, waarbij kinderen op hun moeder worden geplaatst voor herstel na verdoving.

Door pasgeborenen in twee episodes (binnen 6 weken na geboorte) te vaccineren en door de ruime marge van 6 tot 14 weken na vaccinatie waarbinnen we het BCG effect voor het eerst zullen meten, reduceren we het aantal keren dat mensen de fokgroep moeten betreden.

Alle analyses na het eerste levensjaar zullen we uitvoeren op materiaal dat met de reguliere, periodieke gezondheidsbewaking wordt verkregen, zodat er verder geen sprake meer is van handelingen of ongerief ten gevolge van dit project.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

