

Inventaris Wob-verzoek W21-04		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS20209446-5	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	E-mail van onderzoeker aan lvD, d.d. 15 juni 2020				x		x	x	x	
2	E-mail van lvD aan CCD, d.d. 16 juni 2020				x		x		x	
3	Interne e-mail advies verzoek, d.d. 16 juni 2020				x		x			x
4	Interne e-mail advies wijziging vergunning, d.d. 16 juni 2020				x		x			x
5	Interne e-mail advies verzoek (2), d.d. 16 juni 2020				x		x			
6	Interne e-mail advies wijziging vergunning (2), d.d. 16 juni 2020				x		x			x
7	Interne e-mail ontvangst advies wijziging vergunning, d.d. 16 juni 2020				x		x			
8	E-mail van CCD aan lvD, d.d. 16 juni 2020				x		x			
9	E-mail van lvD aan CCD, d.d. 17 juni 2020				x		x			
10	Inkooporder, d.d. 16 juli 2020				x		x			
11	Aanvraagformulier wijziging, d.d. 23 juli 2020				x		x		x	
12	Toelichting op wijzigingsaanvraag			x						
13	NTS (versie 1)			x						
14	Projectvoorstel				x			x	x	
15	Bijlage dierproeven 1			x						
16	Bijlage dierproeven 2			x						
17	Begeleidende e-mail bij ontvangstbevestiging wijzigingsaanvraag, 23 juli 2020				x		x			
18	Ontvangstbevestiging en factuur, d.d. 23 juli 2020				x		x			

19	E-mail met verzoek om advies aan DEC, d.d. 23 juli 2020				x					
20	E-mail met toevoeging aan verzoek om advies aan DEC, d.d. 23 juli 2020					x		x		
21	E-mail van CCD aan vergunninghouder met kennisgeving van verzending van verzoek om advies aan DEC, d.d. 23 juli 2020					x		x		
22	E-mail van DEC aan CCD met vraag naar officiële ontvangstdatum aanvraag, d.d. 23 juli 2020					x		x		
23	E-mail van CCD aan DEC met antwoord op vraag naar ontvangstdatum, d.d. 24 juli 2020					x		x		
24	Interne e-mail ontvangst documenten aanvraag vergunning, d.d. 23 juli 2020				x					
25	Interne e-mail ontvangst verzoek aanvraag in te boeken, d.d. 23 juli 2020					x		x		
26	Interne e-mail met voornemen inboeken aanvraag, d.d. 23 juli 2020					x		x		
27	Interne e-mail spoedverzoek, d.d. 23 juli 2020					x		x		
28	Interne e-mail betaalgegevens vergunninghouder, d.d. 23 juli 2020					x		x		
29	Interne e-mail bevestiging inboeking wijziging, d.d. 23 juli 2020					x		x		
30	Begeleidende e-mail bij DEC-advies, d.d. 28 juli 2020					x		x		
31	DEC-advies					x		x		x

32	E-mail met ontvangstbevestiging DEC-advies, d.d. 28 juli 2020					x		x		
33	E-mail met verzoek om aanvullende informatie aan vergunninghouder, d.d. 28 juli 2020					x		x		
34	E-mail met verzoek om aanvullende informatie aan DEC, d.d. 28 juli 2020				x					
35	Aanvulling op DEC-advies				x					
36	Intern: adviesnota wijziging, d.d. 28 juli 2020					x		x		x
37	E-mail van DEC aan CCD met reactie op verzoek om aanvullende informatie, d.d. 29 juli 2020					x		x		
38	Interne e-mail reactie op wijzigingsvoorstel, d.d. 29 juli 2020					x		x		x
39	Interne e-mail reactie op wijzigingsvoorstel (2), d.d. 29 juli 2020					x		x		x
40	Interne e-mail reactie op wijzigingsvoorstel (3), d.d. 30 juli 2020					x		x		x
41	Interne e-mail reactie op wijzigingsvoorstel (4), d.d. 30 juli 2020					x		x		x
42	Interne e-mail reactie op wijzigingsvoorstel (5), d.d. 30 juli 2020					x		x		
43	E-mail van vergunninghouder met reactie op verzoek om aanvullende informatie, d.d. 31 juli 2020					x		x		
44	Aangepaste NTS (versie 2)				x					
45	Interne e-mail beschikking, d.d. 31 juli 2020					x		x		

46	Interne e-mail beschikking juridische opmerkingen, d.d. 31 juli 2020					x		x		
47	Intern: juridisch advies op beschikking, d.d. 31 juli 2020					x		x		x
48	Interne e-mail beschikking klaar voor ondertekening, d.d. 31 juli 2020					x		x		
49	Interne e-mail beschikking ondertekend, d.d. 31 juli 2020					x		x		
50	Interne e-mail beschikking versturen, d.d. 31 juli 2020					x		x		
51	E-mail van CCD aan vergunninghouder naar aanleiding van reactie op verzoek om aanvullende informatie, d.d. 31 juli 2020					x		x		
52	Begeleidende e-mail bij beschikking, d.d. 31 juli 2020					x		x		
53	Beschikking, d.d. 31 juli 2020					x		x		x
54	E-mail van CCD aan DEC met terugkoppeling over advisering, d.d. 3 augustus 2020				x					
55	Begeleidende e-mail bij aangepaste NTS, d.d. 5 augustus 2020					x		x		
56	NTS (versie 3)				x					
57	E-mail van CCD aan vergunninghouder met bevestiging ontvangst van aangepaste NTS, d.d. 10 augustus 2020					x		x		
58	NTS (versie 4)	x								

Van: IvD WR
Aan: "Info-zbo"
Onderwerp: RE: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e
Datum: woensdag 17 juni 2020 09:22:21

9

Beste 10.2.e,

Dank voor je snelle reactie, ik zit op 1 lijn met jullie, dat is fijn om te weten. Ik heb onderstaande ook aan de onderzoeker gecommuniceerd.

Vr.gr. 10.2.e

Van: Info-zbo

Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 16.42

Aan: IvD WR

Onderwerp: RE: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

Beste 10.2.e,

Voor deze grote wijziging van aantallen dieren is wel wat weerstand te verwachten van de CCD, maar als goed onderbouwd wordt waarom het aantal dieren zoveel verhoogd moet worden, kan dit, ook volgens het stroomschema gezien worden als wijziging. Ik zou de onderzoeker dan wel willen adviseren zich te beperken tot alleen de dieren die de komende 2 jaar nodig zijn, en goed te onderbouwen dus waarom dit aantal zoveel afwijkt van de eerste inschatting. Als er na 2 jaar toch nog meer dieren nodig zijn, kan dit middels een nieuwe wijziging.

Wat betreft de fretten zou ik nog even wachten, aangezien je nog niet zeker weet of deze gebruikt gaan worden, en deze extra toevoeging meer vragen zou kunnen opleveren, waardoor het proces vertraagd kan worden.

Dit is zoals ik het aan zou pakken, uiteraard nog geen garantie dat het wordt vergund (daar mag ik helaas niet over beslissen).

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Van: IvD WR 10.2.g

Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 11:33

Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>

CC: 10.2.e

Onderwerp: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

Beste 10.2.e,

Fijn even telefonisch overlegd te hebben. Onderstaand de informatie die de onderzoeker mij hierover heeft gestuurd en waarover jij met een aantal collega's wilt overleggen. We zijn benieuwd naar jullie antwoord.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

10.2.e

10.2.e IvD-WR

Wageningen Bioveterinary Research

Postbus 65, 8200 AB Lelystad

tel 10.2.e en 10.2.g

fax 10.2.g

bezoekadres: Houtribweg 39, Lelystad

e-mail: 10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: 10.2.e

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van de Animal Sciences Group is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: 10.2.e

Verzonden: maandag 15 juni 2020 12.49

8

2

Aan: IvD WR 10.2.g

CC: 10.2.e

Onderwerp: RE: aanvulling 2020.D-0007.003 en uitbreiden CCD vergunning

Beste 10.2.e

Ik heb met verschillende onderzoekers gesproken en wij komen op grote aantallen hamsters die nodig zouden zijn in bijlage 2. Wij hebben voor dit jaar met 400 hamsters net voldoende of misschien zelfs niet voldoende (eerste proef einde juni, tot einde december = 400 hamsters in een half jaar), en 10.2.g alleen wil al 1000 hamsters voor 5 jaar. Als wij dit extrapoleren komen wij op 800-1000 hamsters per jaar = 4000 nog extra erbij, en dat is hartstikke veel! Wij vinden het lastig om nu zo veel hamsters aan te vragen en hebben daarom volgende suggestie:

Als wij de bestaande vergunning met een wijziging kunnen aanvullen met 2500 hamsters, dan zouden wij (indien ons inschatting ongeveer klopt) met 2000 tot einde 2022 kunnen komen. Er is een realistische kans dat dan de corona-gekte weer weg is en er geen of maar weinig aanvragen komen, en voor deze hebben wij dan nog 500 hamsters tot einde van de vergunning (03/2025). Mocht dat anders zijn en nog steeds een groot navraag bestaan, dan zouden wij in 2022 een nieuwe CCD vergunning kunnen schrijven, of weer opnieuw een wijziging.

Qua handelingen aan de dieren is ons bestaande CCD vergunning goed voor de verschillende onderzoekers, alleen zouden wij nog het verzamelen van saliva en het toedienen van virus of behandelingen via aerosol willen meenemen als wij nu sowieso een wijziging moeten schrijven.

Kan de IvD een inschatting maken of wij 2500 hamsters aan de bestaande vergunning kunnen toe voegen met een wijziging, of is dit geen realistische verhouding tot het aantal wat oorspronkelijk was toegekend?

Misschien gaan wij vroeger of later ook het frettenmodel bij ons opzetten. Wij hebben nog geen data zelf verzameld van fretten, maar andere groepen laten zien dat fretten ook geschikt zijn voor onderzoek naar SARS-CoV-2. Wij hebben maar 160 fretten in ons bijlage 2. Wij zien momenteel geen noodzaak om nog meer fretten toe te voegen, maar er is een kans dat wij in de toekomst dan ook meer fretten nodig hebben voor onderzoek naar vaccins of antivirals. Zullen wij dit dan nu al meenemen in de wijziging?

Toen ik de CCD aanvraag schreef had ik helemaal niet voorzien dat er zo veel belangstelling zal zijn voor onderzoek bij ons..

Hartelijk dank aan de hele IvD voor de ondersteuning in al ons vragen, wijzigingen en experimenten!

Groetjes

10.2.e

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.e

4

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 13:01
Aan: Info-zbo; 10.2.e
Onderwerp: RE: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

Hoi 10.2.e

11.1 zou ik 11.1
ik zou d11.1
Ik ben er echter geen voorstander van om 11.1
Ik denk dat het goed zou zijn als 11.1

En ik zou 11.1

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 11:35
Aan: 10.2.e
Onderwerp: FW: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

3

Hoi 10.2.e
Kun jij eens kijken naar onderstaand verzoek. 11.1

Ik hoor graag wat jij ervan denkt.

Groeten,
10.2.e

Van: IvD WR 10.2.g
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 11:33
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>
CC: 10.2.e
Onderwerp: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

2

Beste 10.2.e,

Fijn even telefonisch overlegd te hebben. Onderstaand de informatie die de onderzoeker mij hierover heeft gestuurd en waarover jij met een aantal collega's wilt overleggen. We zijn benieuwd naar jullie antwoord.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

10.2.e
IvD-WR

Wageningen Bioveterinary Research
Postbus 65, 8200 AB Lelystad
tel: 10.2.e en 10.2.g
fax: 10.2.g

bezoekadres: Houtribweg 39, Lelystad
e-mail: 10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijssupport/dierproeven/>

aanwezig: 10.2.e

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van de Animal Sciences Group is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 15 juni 2020 12.49.
Aan: IvD WR 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: aanvulling 2020.D-0007.003 en uitbreiden CCD vergunning

1

Beste 10.2.e,

Ik heb met verschillende onderzoekers gesproken en wij komen op grote aantallen hamsters die nodig zouden zijn in bijlage 2. Wij hebben voor dit jaar met 400 hamsters net voldoende of misschien zelfs niet voldoende (eerste proef einde juni, tot einde december = 400 hamsters in een half jaar), en 10.2.g alleen wil al 1000 hamsters voor 5 jaar. Als wij dit extrapoleren komen wij op 800-1000 hamsters per jaar = 4000 nog extra erbij, en dat is hartstikke veel! Wij vinden het lastig om nu zo veel hamsters aan te vragen en hebben daarom volgende suggestie:

Als wij de bestaande vergunning met een wijziging kunnen aanvullen met 2500 hamsters, dan zouden wij (indien ons inschatting ongeveer klopt) met 2000 tot einde 2022 kunnen komen. Er is een realistische kans dat dan de corona-gekte weer weg is en er geen of maar weinig aanvragen komen, en voor deze hebben wij dan nog 500 hamsters tot einde van de vergunning (03/2025). Mocht dat anders zijn en nog steeds een groot navraag bestaan, dan zouden wij in 2022 een nieuwe CCD vergunning kunnen schrijven, of weer opnieuw een wijziging.

Qua handelingen aan de dieren is ons bestaande CCD vergunning goed voor de verschillende onderzoekers, alleen zouden wij nog het verzamelen van saliva en het toedienen van virus of behandelingen via aerosol willen meenemen als wij nu sowieso een wijziging moeten schrijven.

Kan de IvD een inschatting maken of wij 2500 hamsters aan de bestaande vergunning kunnen toevoegen met een wijziging, of is dit geen realistische verhouding tot het aantal wat oorspronkelijk was toegekend?

Misschien gaan wij vroeger of later ook het frettenmodel bij ons opzetten. Wij hebben nog geen data zelf verzameld van fretten, maar andere groepen laten zien dat fretten ook geschikt zijn voor onderzoek naar SARS-CoV-2. Wij hebben maar 160 fretten in ons bijlage 2. Wij zien momenteel geen noodzaak om nog meer fretten toe te voegen, maar er is een kans dat wij in de toekomst dan ook meer fretten nodig hebben voor onderzoek naar vaccins of antivirals. Zullen wij dit dan nu al meenemen in de wijziging?

Toen ik de CCD aanvraag schreef had ik helemaal niet voorzien dat er zo veel belangstelling zal zijn voor onderzoek bij ons..

Hartelijk dank aan de hele IvD voor de ondersteuning in al ons vragen, wijzigingen en experimenten!

Groetjes
10.2.e

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 16:24
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

7

Thanks. Ik kan hier iets mee....

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 15:49
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

6

11.1

[Redacted content]

Kan je hier iets mee?

Groeten 10.2.e

Van: Info-zbo <zbo-ccd@rvo.nl>
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 14:52
Aan: 10.2.e
Onderwerp: FW: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

5

Ik vraag nog even een derde mening....wat vindt jij van onderstaande? Wijziging of nieuwe aanvraag?

Van: IvD WR 10.2.g
Verzonden: dinsdag 16 juni 2020 11:33
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>
CC: 10.2.e
Onderwerp: uitbreiden CCD vergunning AVD4010020209446 t.a.v. 10.2.e

2

Beste 10.2.e,

Fijn even telefonisch overlegd te hebben. Onderstaand de informatie die de onderzoeker mij hierover heeft gestuurd en waarover jij met een aantal collega's wilt overleggen. We zijn benieuwd naar jullie antwoord.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

10.2.e

10.2.e IvD-WR
Wageningen Bioveterinary Research
Postbus 65, 8200 AB Lelystad
tel: 10.2.e en 10.2.g
fax: 10.2.g
bezoekadres: Houtribweg 39, Lelystad
e-mail 10.2.e en 10.2.g

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijssupport/dierproeven/>

aanwezig: 10.2.e

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van de Animal Sciences Group is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 15 juni 2020 12.49
Aan: IvD WR 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: aanvulling 2020.D-0007.003 en uitbreiden CCD vergunning

1

Beste 10.2.e

Ik heb met verschillende onderzoekers gesproken en wij komen op grote aantallen hamsters die nodig zouden zijn in bijlage 2. Wij hebben voor dit jaar met 400 hamsters net voldoende of misschien zelfs niet voldoende (eerste proef einde juni, tot einde december = 400 hamsters in een half jaar), en 10.2.g alleen wil al 1000 hamsters voor 5 jaar. Als wij dit extrapoleren komen wij op 800-1000 hamsters per jaar = 4000 nog extra erbij, en dat is hartstikke veel! Wij vinden het lastig om nu zo veel hamsters aan te vragen en hebben daarom volgende suggestie:

Als wij de bestaande vergunning met een wijziging kunnen aanvullen met 2500 hamsters, dan zouden wij (indien ons inschatting ongeveer klopt) met 2000 tot einde 2022 kunnen komen. Er is een realistische kans dat dan de corona-gekke weer weg is en er geen of maar weinig aanvragen komen, en voor deze hebben wij dan nog 500 hamsters tot einde van de vergunning (03/2025). Mocht dat anders zijn en nog steeds een groot navraag bestaan, dan zouden wij in 2022 een nieuwe CCD vergunning kunnen schrijven, of weer opnieuw een wijziging.

Qua handelingen aan de dieren is ons bestaande CCD vergunning goed voor de verschillende onderzoekers, alleen zouden wij nog het verzamelen van saliva en het toedienen van virus of behandelingen via aerosol willen meenemen als wij nu sowieso een wijziging moeten schrijven.

Kan de IvD een inschatting maken of wij 2500 hamsters aan de bestaande vergunning kunnen toevoegen met een wijziging, of is dit geen realistische verhouding tot het aantal wat oorspronkelijk was toegekend?

Misschien gaan wij vroeger of later ook het frettenmodel bij ons opzetten. Wij hebben nog geen data zelf verzameld van fretten, maar andere groepen laten zien dat fretten ook geschikt zijn voor onderzoek naar SARS-CoV-2. Wij hebben maar 160 fretten in ons bijlage 2. Wij zien momenteel geen noodzaak om nog meer fretten toe te voegen, maar er is een kans dat wij in de toekomst dan ook meer fretten nodig hebben voor onderzoek naar vaccins of antivirals. Zullen wij dit dan nu al meenemen in de wijziging?

Toen ik de CCD aanvraag schreef had ik helemaal niet voorzien dat er zo veel belangstelling zal zijn voor onderzoek bij ons..

Hartelijk dank aan de hele IvD voor de ondersteuning in al ons vragen, wijzigingen en experimenten!

Groetjes

CENTRALE COMMISSIE DIERPROEVEN
BEZUIDENHOUTSEWEG 73 GANG D-6
2594 AC DEN HAAG
Nederland

Inkooporder/Purchase order

Pagina 1 van 1

Datum/Date 16-7-2020 Contact 10.2.e
 Ordernr./Purchase order No. * WUR1378976 Telefoon/Telephone
 Klantnr./Customer No. E-mail 10.2.e
 Raamovereenkomst/Framework contract KVK
 BTW-nummer NL811383696B08 VAT number NL806511618B01

- * Inkoopordernummer op pakbon, indien van toepassing, en factuur vermelden. Facturen zonder inkoopordernummer worden niet in behandeling genomen.
- * Do quote the purchase order number on packing list, if applicable, and invoice. Invoices lacking purchase order number will not be considered.
- * Facturatie: Wageningen University & Research accepteert uitsluitend digitale facturen in PDF formaat.
- * Invoicing: Wageningen University & Research will only accept digital invoices in PDF format.

Artikelnr/ Stock no	Omschrijving product / dienst/ Product / service description	Eenheid/ Unit	Aantal/ Amount	Prijs per eenheid/ Price per unit	Totaal/ Total price	Leverdatum/ Delivery date
1	WR 40100 2020.D-0007 Wzjzingsverzoek vergunning: AVD4010020209446	stuk	1	884,00 EUR	884,00 EUR	

Totaalbedrag excl. BTW/Total amount due excl. VAT	884,00 EUR
---	------------

Afleveradres/Delivery address	Factuuradres/Invoice address
Wageningen University and Research Facilitair Bedrijf t.a.v. 10.2.e Gebouw 116, Actio Akkermaalsbos 12 6708 WB Wageningen Nederland	Wageningen University and Research Facilitair Bedrijf T.a.v. crediteurenadministratie Postbus 59 6700 AB Wageningen Nederland As PDF-file to: invoices.fb@wur.nl

Voor deze inkooporder gelden de volgende opmerkingen./The following remarks apply to this order.

Met vriendel jke groet,/Kind regards,

10.2.e

Op de dienst zijn van toepassing: de Algemene Rijksvoorwaarden voor Diensten (ARVODI) 2018. Klik [hier](#) voor de ARVODI 2018.

Op het product zijn van toepassing: de Algemene Rijksvoorwaarden voor Producten (ARIV) 2018. Klik [hier](#) voor de ARIV 2018.

Op het werk zijn van toepassing: de Uniforme Administratieve Voorwaarden voor de uitvoering van werken en van technische installatiewerken 2012 (UAV 2012), behoudens indien opdrachtgever schriftelijk andere algemene voorwaarden of een rangregeling van toepassing verklaart, bijvoorbeeld in een offerte-uitvraag, aanbesteding, overeenkomst e d..

Opdrachtgever/koper wijst (leverings- en betalings-) voorwaarden van opdrachtnemer, zijn onderaannemers, leveranciers, fabrikanten e d. wat betreft deze opdracht en nadere opdrachten die daar uit voortvloeien, uitdrukkelijk van de hand.

General Government Terms and Conditions for Public Service Contracts (ARVODI) 2018 are applicable to purchases of services. Click [here](#) for the ARVODI 2018.

The General Government Purchasing Conditions (ARIV) 2018 are applicable to purchases of products. Click [here](#) for the ARIV 2018.



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 40100															
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td colspan="2">Stichting Wageningen Research</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td colspan="2"></td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Stichting Wageningen Research		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e		KvK-nummer								
Naam instelling of organisatie	Stichting Wageningen Research																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e																
KvK-nummer																	
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>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Akkermaalsbos</td><td>12</td></tr><tr><td>Postbus</td><td colspan="2">59</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>6700AW</td><td>Wageningen</td></tr><tr><td>IBAN</td><td colspan="2">NL10RABO0397066465</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td colspan="2">Wageningen UR</td></tr></table>	Straat en huisnummer	Akkermaalsbos	12	Postbus	59		Postcode en plaats	6700AW	Wageningen	IBAN	NL10RABO0397066465		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Wageningen UR	
Straat en huisnummer	Akkermaalsbos	12															
Postbus	59																
Postcode en plaats	6700AW	Wageningen															
IBAN	NL10RABO0397066465																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Wageningen UR																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>10.2.e</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td colspan="2">Onderzoeker</td></tr><tr><td>Afdeling</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	Onderzoeker		Afdeling	10.2.e		Telefoonnummer	10.2.e		E-mailadres	10.2.e	
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	Onderzoeker																
Afdeling	10.2.e																
Telefoonnummer	10.2.e																
E-mailadres	10.2.e																
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>10.2.e</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td colspan="2">Senior onderzoeker</td></tr><tr><td>Afdeling</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	Senior onderzoeker		Afdeling	10.2.e		Telefoonnummer	10.2.e		E-mailadres	10.2.e	
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	Senior onderzoeker																
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 | | <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 | AVD4010020209446 |
|---|------------------|
- 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 | 16 - 3 - 2020 |
| Einddatum | 15 - 3 - 2025 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|------------|
| Naam DEC | DEC-WUR |
| Postadres | |
| E-mailadres | dec@wur.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege
- Wijziging € 884,- WUR1378976 Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

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

Naam	10.2.e
Functie	10.2.e
Plaats	Wageningen
Datum	16 - 7 - 2020
Handtekening	10.2.e en 10.2.g

Toelichting Amendement AVD4010020209664

Nieuwe coronavirus SARS-CoV-2: Onderzoek interventie strategieën

Nadat eind 2019 in China de eerste besmettingsgevallen van het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 werden gemeld, heeft het virus zich razendsnel over de wereld verspreid. Volgens de laatste cijfers zijn wereldwijd meer dan 10 miljoen mensen door het virus besmet geraakt. Bijna een half miljoen mensen is aan de gevolgen van Covid-19 overleden. Er bestaat nog geen vaccin tegen SARS-CoV-2 en ook geen antivirale therapie, die het herstel van ernstig zieke Covid-19 patiënten kan bevorderen.

Op veel plaatsen in de wereld wordt met man en macht gewerkt aan een coronavaccin. In totaal zijn op dit moment meer dan 140 vaccins in ontwikkeling¹ en de gedachte is dat daar in elk geval een paar geschikte kandidaten tussen zullen zitten. Voordat een coronavaccin, of een nieuw antiviraal middel, in mensen kan worden toegepast, moet het ook in proefdieren worden getest.

De (Syrische) goudhamster

Na experimenten met verschillende diersoorten is gebleken dat een SARS-CoV-2 infectie bij de Syrische goudhamster klinisch-pathologisch en immunologisch in veel opzichten overeenkomt met het verloop van de infectie in de mens [1-3]. Na infectie worden de dieren ziek, zijn minder actief en verliezen gewicht tot een maximum van 10-12%. De dieren scheiden virus uit via de voorste luchtwegen met een piek op dag 2 en 3 p.i. In de longen ontstaan haarden met histopathologische veranderingen passend bij een virale (beginnend als interstitiële) pneumonie. Na ongeveer een week treedt herstel op en neemt het lichaamsgewicht van de dieren weer toe. Deze waarnemingen, zoals beschreven in [1-3], komen sterk overeen met hetgeen wij in "onze Covid-19 hamsters" hebben vastgesteld.

Onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van COVID-19 vaccins en therapeutica *in vivo*.

De hamster wordt nu beschouwd als meest geschikt klein laboratoriumdiermodel voor onderzoek in eerste instantie naar coronavaccins, virusremmers of immuuntherapie. De veiligheid en werkzaamheid van deze producten wordt onderzocht in experimenten, waarin een SARS-CoV-2 infectie volgt op een vaccinatie of een ander preventief middel, of waarin toediening van een beoogd therapeuticum aan de challenge voorafgaat (zoals beschreven in Appendix 2).

Amendement

In de afgelopen maanden is de vraag naar onderzoek in het Covid-19 hamstermodel alsmaar toegenomen. Volgend jaar (2021) zal een vergelijkbaar aantal studies worden uitgevoerd. Alles overziend, hebben we geconcludeerd dat het aantal hamsters in Appendix 2 (n=400*) van de bestaande vergunning ontoereikend is.

Via dit amendement willen de onderzoekers het aantal hamsters vermeld in Appendix 2 verhogen. Uitgaande van de huidige onderzoeksaanvragen zullen jaarlijks 15 experimenten met elk gemiddeld 8 groepen van 8 dieren, $15 \times 64 = 960$ hamsters nodig zijn. Op basis van deze schatting vragen de onderzoekers toestemming voor het gebruik van $2 \times 960 = 1920 - 400* = 1520$ hamsters extra gedurende de eerste 2 jaar van de looptijd van de vergunning (dat betekent tot 15/03/2022).

- [1] Sin Fun Sia, Li-Meng Yan, Alex W. H. Chin, Kevin Fung, Ka-Tim Choy, Alvina Y. L. Wong, Prathanporn Kaewpreedee, Ranawaka A. P. M. Perera, Leo L. M. Poon, John M. Nicholls, Malik Peiris & Hui-Ling Yen. **Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters.** *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>.
- [2] Jasper Fuk-Woo Chan, Anna Jinxia Zhang, Shuofeng Yuan, Vincent Kwok-Man Poon, Chris Chung-Sing Chan, Andrew Chak-Yiu Lee, Wan-Mui Chan, Zhimeng Fan, Hoi-Wah Tsoi, Lei Wen et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility.** *Clinical Infectious Diseases* (2020) <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>.
- [3] Masaki Imai, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Masato Hatta, and Yoshihiro Kawaoka et al. **Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development.** *PNAS* (2020) <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>

¹ De New York Times heeft een artikel gepubliceerd, waarin een update wordt gegeven van alle vaccin trials die op dit moment spelen. https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=f3c1b9ca3d-briefing-dy-20200611&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-f3c1b9ca3d-44032477

Format
Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
1.2	Looptijd van het project	16-3-2020-15-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieuw coronavirus, vaccins, infectie, diermodel, medicijnen

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 Projectbeschrijving

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftcijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk mogelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreidt het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rondt 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in dieren of mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette dieren of mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer dieren of mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 220 + 1920 Fretten: 248 Varkens: 248 Nertsen: 248 Katten: 108</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? De mate van ongerief wordt ingeschat op matig. Ondanks dat het een nieuw virus is en de gevolgen voor een dier niet te voorspellen zijn, wordt, op basis van ervaringen met het SARS virus, ervan uit gegaan dat de dieren niet ernstig ziek zullen worden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden geëuthanaseerd om vervolgens de organen te onderzoeken.

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. Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest.

4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diersmodellen worden gedaan. Experimenten in katten worden gedaan om te bepalen of zij van het virus ziek kunnen worden en of zij het virus kunnen verspreiden. Indien dit het geval is kunnen er ook vaccins voor katten in katten worden getest. De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorgerekend worden per experiment.

- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Er zijn zes verschillende diersoorten genoemd, waarvan een of twee meest geschikte modellen worden gekozen om medicijnen voor mensen te testen. De keuze van deze zes diersoorten (muis, hamster, fret, varken, nerts en kat) is gebaseerd op berichten van zieke dieren, eerder onderzoek naar ziekteverschijnselen bij dieren en op vergelijkbare eigenschappen van mens en dier.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Alle dieren worden dagelijks onderzocht om de gezondheidstoestand te bepalen. De dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Als een dier onverwacht ernstig ziek wordt, worden vooraf gedefinieerde humane eindpunten toegepast en dit dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum _____

Beoordeling achteraf _____

Form

Project proposal• This form should be used to write the project proposal of animal procedures.

- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed
- For more information on the project proposal, see our website(www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | | | |
|-----|--|---|
| 1.1 | Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 40100 |
| 1.2 | Provide the name of the licenced establishment. | Stichting Wageningen Research |
| 1.3 | Provide the title of the project. | Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions |

2 Categories

- | | | |
|-----|---|---|
| 2.1 | Please tick each of the following boxes that applies to your project. | <input type="checkbox"/> Basic Research
<input checked="" type="checkbox"/> Translational or applied research
<input type="checkbox"/> Regulatory use of routine production
<input type="checkbox"/> Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare
<input type="checkbox"/> Research aimed at preserving the species subjected to procedures
<input type="checkbox"/> Higher education or training
<input type="checkbox"/> Forensic enquiries
<input type="checkbox"/> Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures |
|-----|---|---|

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

This proposed project aims at establishing a suitable animal model for a newly emerged virus. Using this animal model, therapeutic and preventive interventions will be trialled.

At the end of December 2019, the first cases of atypical pneumonia due to an unknown Coronavirus (CoV), were reported in China. This CoV, officially named SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), is thought to initially originate from bats, and to have spread to humans via an intermediate host that was present on a live wildlife/seafood market in Wuhan, China. Previously, other bat CoVs evolved into human pathogens as well (e.g. SARS in 2002/2003 or Middle-Eastern Respiratory Syndrome (MERS) from 2012-ongoing surveillance). Even though human CoVs circulate in the human population and cause respiratory symptoms (common cold), these newly emerged CoVs (SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2) induce more severe and frequently lethal disease (case-fatality rate SARS-CoV: 10%, MERS-CoV: 34%).

Coronavirus Disease 19 (COVID-19) - the disease caused by SARS-CoV-2 - is a current outbreak with ongoing developments. So far, the observed incubation time is between 2 and 12 days, and the virus can spread between humans, most likely via droplets and aerosols. The clinical symptoms of COVID-19 can vary substantially, from asymptomatic to severe respiratory disease, pneumonia and death. The case-fatality rate of COVID-19 is currently around 2%. Interestingly, spreading of SARS-CoV-2 from a patient without clinical symptoms has been reported (DOI: 10.1056/NEJMc2001468).

Two weeks after the first detection of SARS-CoV-2, full genome sequences of several isolates were published. The sequences suggest a close genetic relation to SARS-CoV strains. However, while SARS-CoV infected around 8000 people during 9 months, at the moment of writing, more than 43000 cases of SARS-CoV-2 infections have been reported within two months of the first human case report. From China, the virus has spread to other countries, mostly via travellers and has been declared a Public Health Emergency of International Concern by the World Health Organization (WHO) end of January.

At the moment, there is no vaccine or antiviral treatment available. The outbreak already has dramatic consequences on international trade and travel, and so far, the number of cases continues to increase steadily. This project will contribute to a better understanding of the causative agent and disease pathogenesis. Moreover, therapeutic or preventive strategies will be tested utilizing experimental animal models, enabling mitigation of the current global outbreak.

References: All lastly checked on 12th of February 2020

<https://www.cdc.gov>

<https://www.ecdc.europa.eu>

<https://www.who.int>

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The overall goal of the project is to contribute to reducing the global impact of COVID-19 by characterizing the virus and by testing the efficacy of various interventions for preventing disease (vaccines) or treating disease (antivirals, or other treatments).

There are two main goals:

First, this project shall contribute to a better understanding of COVID-19 by establishing an animal model and studying virulence of SARS-CoV-2 isolates. Since this is a newly emerged virus, the best animal model species cannot be chosen upfront. Based on the similarity of SARS-CoV-2 with SARS-CoV, it is likely that animal models that are suitable for SARS-CoV studies will also be useful for SARS-CoV-2 studies. Described animal models include inbred mouse strains, genetically modified mouse strains, Syrian hamsters and ferrets. Initially, the proposed animal models will be evaluated, and subsequently the one or two most suitable models will be chosen. These models will be further characterized by studying different inoculation doses or other variables such as inoculation routes. Our evaluation process will be informed by progress of other research. If new virus variants occur, these SARS-CoV-2 isolates shall be characterized in the established model(s). Ongoing research brought the role of domestic cats in the center of attention. For this reason, the pathogenesis of SARS-CoV-2 infections in cats shall be investigated, and their potential epidemiologic contribution to the ongoing pandemic. Moreover, infections in minks with SARS-CoV-2 were reported recently in the Netherlands. Affected minks showed respiratory or gastrointestinal illness and increased death rates were reported on those mink farms. This suggests that minks are susceptible to SARS-CoV-2, and that they may be a suitable model for the human disease.

Second, interventions shall be tested in the best one or two animal models. Such interventions could include vaccines, antivirals or other preventive or therapeutic treatments. If cats can transmit the virus or develop clinical symptoms upon infection, vaccines for cats shall be tested in cats. The selection for suitability of a model will be based on either our own experimental data (first goal mentioned above) or on results from other research groups working with SARS-CoV-2 that are published in the meantime, and will depend on the specific research questions.

3.3 Relevance

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

The current emerging outbreak of COVID-19 is characterized by rapidly evolving situations which requires ongoing simultaneous research that follows the latest developments. Based on current information, the global population is susceptible to SARS-CoV-2. There is a clear need for therapeutics and ideally a vaccine. At the end of January 2020, the WHO declared the situation a Public Health Emergency of International Concern. The impact on daily life in China is dramatic; many cities have been shut down, and factories closed. The US, for instance, advise to avoid all unnecessary travels to China. The short term economic consequences are evident and the long term consequences are yet unpredictable.

For Europe, the probability of a spreading disease is considered low, however, the impact of such for the population is high (<https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation> assessed on 06th of February 2020).

Currently, treatment options of infected individuals are limited to alleviation of symptoms. Antivirals and vaccines are powerful in combatting viral infections, either post infection or as a preventive measure. These compounds are typically designed specifically for the viral infection they target, and each new drug needs to be tested for safety and efficacy in experimental animals before they may be used in humans.

The proposed project aims at contributing to the control of SARS-CoV-2 spread, transmission and disease and is therefore highly relevant for public health, as well as for worldwide trade, travel, economy and the society. Even though it is still too early to draw final conclusions, the available data indicates that SARS-CoV-2 spreads more rapidly than SARS-CoV and some pandemic influenza strains. The observation that the virus can also be transmitted by asymptomatic patients further complicates this outbreak.

3.4 Research Strategy

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

This project is based on two main development trajectories that may be performed in sequence to another, or independent of each other. The first part focusses on the evaluation of suitable animal models and the assessment of virulence of SARS-CoV-2 strains. The second part focusses on interventions, such as the efficacy and safety of vaccine candidates, antivirals or other compounds. Both parts could also include transmission studies by including non-challenged (transmission of SARS-CoV-2) or non-treated (safety of intervention compounds such as vaccines) animals.

The most suitable animal species to study COVID-19 is not known yet. The best model would be a model that develops respiratory illness, similar to the disease in humans. The minimum requirement for subsequent intervention studies would be viral replication in the respiratory tract of an infected animal.

Readout parameters shall be clinical signs (if occurring), viral load and shedding, macroscopic and histologic examination of the lungs, and additionally for the evaluation of interventions measurement of immunological parameters and serological responses. However, since this is a newly emerged virus, readout parameters may change according to ongoing research and new scientific insights.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Establishment of an animal model and assessment of virulence

Animals will be challenged with SARS-CoV-2 strains, which may be isolated field strains, originating from infected patients, or genetically modified virus strains. Both SARS-CoV and SARS-CoV-2 use the same receptor to enter cells, ACE2. Therefore, it is expected that animal models used for SARS will also be appropriate models for COVID-19.

Virus replication of SARS-CoV has been shown in the airways of mice, hamsters and ferrets, and these three species are frequently used as models in which SARS interventions can be tested (e.g. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>). Ongoing experiments by other researchers confirm that SARS-CoV-2 also replicates in the airways of ferrets (unpublished data). Pigs were not previously used to study SARS, however, SARS-CoV could be isolated from blood and feces of a domestic pig (doi: 10.3201/eid1103.040824). Looking more closely at receptor properties, in silico analyses of the virus binding site of ACE2 predict that both pigs and ferrets have a similar receptor as humans (DOI: 10.1128/JVI.00127-20), with only one amino acid difference in the critical virus binding site of ACE2. Recently, infections of cats with SARS-CoV-2 were reported, both in cats that were kept as pets in households of SARS-CoV-2 infected patients (<https://promedmail.org/promed-post/?id=7151215>), as well as by experimental infection (doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347>). SARS-CoV-2 was furthermore detected in minks of two different mink farms, presenting clinically with respiratory or gastrointestinal disease (<https://www.wur.nl/nl/Onderzoek-Resultaten/Onderzoeksinstituten/Biovetinary-Research/show-bvr/COVID-19-geconstateerd-op-twee-nertsenbedrijven.htm>). Therefore, we want to evaluate the suitability of mice, hamsters, ferrets, pigs, cats and minks for COVID-19 studies:

a) Inbred and genetically modified mice

Several different mouse strains showed SARS-CoV replication in the lungs without clinical signs. 129S mice developed self-limiting bronchiolitis (DOI: 10.1128/JVI.78.20.11416-11421.2004) with rapid clearance of the virus. Older BALB/c or B6 mice (>12 months) developed clinical signs (weight loss, ruffled fur, dehydration) and showed histopathological changes similar to those observed in humans (DOI: 10.1128/JVI.79.9.5833-5838.2005). The aged mouse model has been used more extensively than the young mouse model in SARS-CoV studies. Genetically modified (GM) mice studies were varying in clinical disease and pathology, depending on the modification. Transgenic mice expressing the human receptor for SARS-CoV, for instance, had different pathological lesions if gene expression was under the control of K18 or CAG (DOI: 10.1128/JVI.02012-06 and 10.1128/JVI.01702-06). Other GM mouse models used for SARS-CoV studies included mice with targeted immune defects, resulting in histopathology similar to humans (DOI: 10.1128/JVI.78.20.11416-11421.2004 and 10.1371/journal.ppat.1000849).

b) Syrian hamster

Syrian hamsters are permissive to SARS-CoV infection with viral replication in lungs and nasal turbinates. In some animals, viremia and spread to other organs was observed. Even though no respiratory illness is observed, SARS-CoV infections reduce nocturnal activity which can be measured by automated counting of rotations of a running wheel (DOI: 10.1128/JVI.00304-08).

c) Ferrets

SARS-CoV replicates in ferret lungs, trachea and nasal turbinates. Histological changes in the lungs were observed, however, the development of clinical disease was inconsistent among studies (<https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.12.032>). Ferrets are frequently used as models for respiratory virus infections (e.g. influenza virus), because of the high similarity of respiratory disease in humans and ferrets.

d) Domestic pigs

In silico analysis of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the receptor employed by SARS-CoV-2 and SARS-CoV to enter host cells, revealed high homology between the porcine and human receptor, at least in the critical amino acid residues required for virus binding (DOI: 10.1128/JVI.00127-20). In addition, pigs are a valuable model for a broad spectrum of human diseases. Taken together, these facts prompt towards the use of domestic pigs to study SARS-CoV-2 infection.

e) Domestic cats

In cats, experimental infection with SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 was found to result in viral infection of the lower respiratory tract, the induction of neutralizing antibodies, and in some studies also pathological changes could be identified (doi: 10.1354/vp.45-4-551 and doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347>). It has been reported that cats can be infected by being exposed to SARS-CoV-2 in a household affected by COVID-19 (<https://promedmail.org/promed-post/?id=7151215>). Since humans and cats live closely together, the question arose whether cats can be a source of infection for humans.

f) Minks

Minks are closely related to ferrets, and ongoing research from scientists all over the world shows that ferrets can be infected and subsequently replicate SARS-CoV-2 in the airways. Recently, two Dutch mink farm, located in a region with a high human COVID-19 case load, reported respiratory and gastrointestinal symptoms in minks, as well as an increased number of deaths. Diagnostics of affected and dead minks revealed that the minks were infected with SARS-CoV-2 (<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/04/26/kamerbrief-infectie-van-nertsen-met-sars-cov-2>). Most likely these minks acquired the virus by infected personnel. The fact that clinical symptoms were observed suggests that minks could be a susceptible and valuable animal model for COVID-19.

For all proposed models the optimal age cannot be chosen upfront and this will need to be tested experimentally. All animals will be allowed to acclimatize for 4-7 days and assessed daily for their general health throughout the study. Relevant parameters such as clinical disease observations, body weight, body temperature or other parameters will be measured at predefined time points. At the end of or throughout the study, animals will be euthanized for pathological evaluation and measurement of viral load in tissues.

There are Go/No-Go decision points applicable for the development of a preclinical model as outlined in Figure 1.

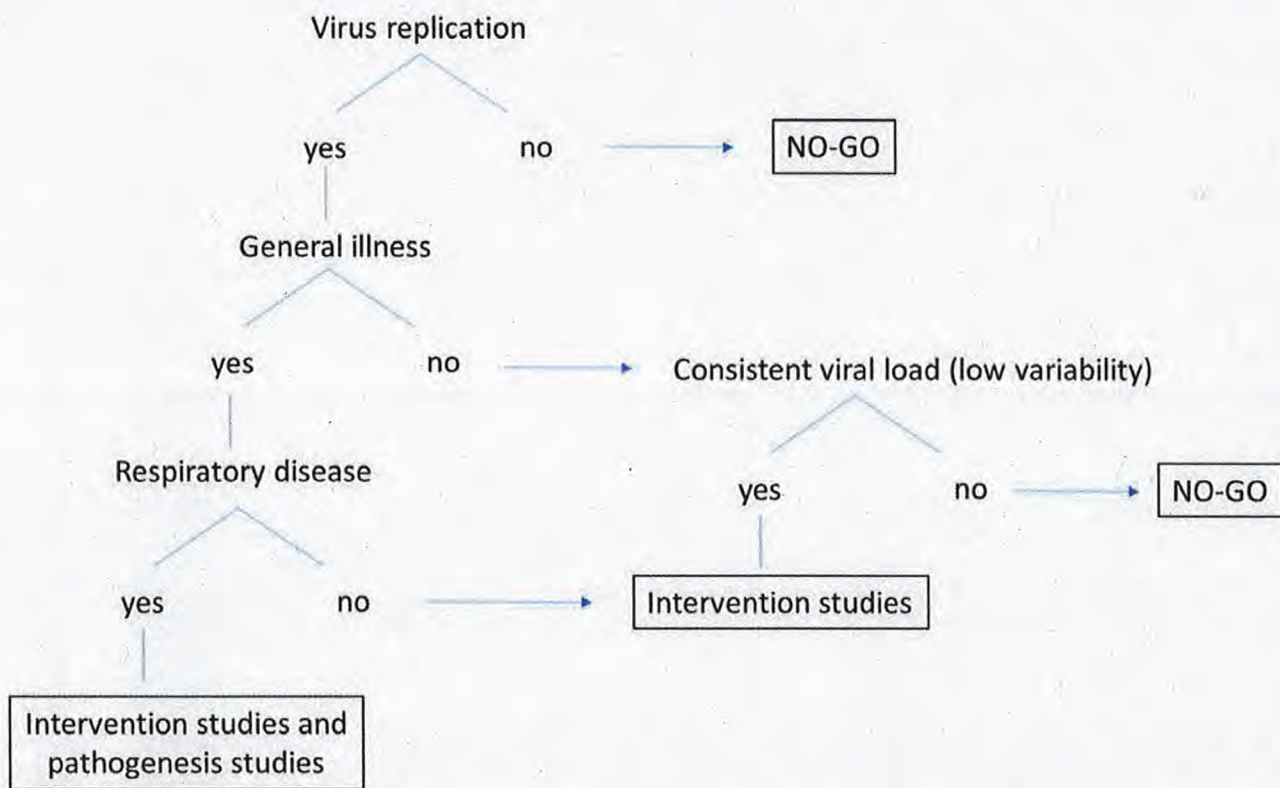


Figure 1. Decision tree for the development of an animal model for COVID-19.

Prophylactic or therapeutic interventions

This part of the project shall be performed in the one or two best animal models for COVID-19. Ideally, an animal model would develop a disease that reflects all aspects of human COVID-19 (coughing, increased respiratory rate, fever, no encephalitis, older animals more affected than younger ones, a.s.o.). However, if a (representative) respiratory disease model cannot be obtained, interventions can also be evaluated based on general illness, serological response, virological tests and/or macroscopic and histologic evaluation of the lungs. Such non-respiratory models were successfully used in studying SARS interventions (DOI: 10.1038/nature02463, DOI: 10.1086/500143, for instance).

The best models could be chosen based on the results from studies that were performed under the first part of this project, or based on data that is made available by research results of others. If, for instance, a certain animal model has been proven useful to study COVID-19, we will not test this ourselves anymore in a first pilot experiment but immediately evaluate if we can reproduce the model in our facilities to proceed with testing of interventions.

Experimental groups will receive a treatment (vaccine, antiviral compound or another relevant compound) whereas control groups receive either no or a mock treatment. For vaccines or other preventive compounds, immunogenicity in terms of antibodies and cellular responses will be evaluated, as well as reduction of viral replication and corresponding clinical and pathological findings post challenge. For antiviral compounds or other therapeutics, the effect on disease development after challenge will be monitored. The read-out parameters will be defined in advance based on data collected during the first phase of our studies or published by other researchers.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points

The two development trajectories may be conducted independent of one another or in sequence, depending on the current state of knowledge on COVID-19. The assessment of virulence and the establishment of a suitable model is a prerequisite to test interventions. However, if reliable information is available from other research groups, testing of interventions may be performed without testing the challenge model ourselves.

We are in close contact with consortia and research groups working on animal models to study COVID-19. For instance, we are members of the WHO Ad hoc Expert Group on preclinical models of COVID-19 disease, and in a partnership with **10.2.g** which are both coordinating the development of COVID-19 models. **Embedded in the Netherlands Centre for One Health (NCOH), we also participate in research on the role of cats in potential transmission of the SARS-CoV-2 and in a project studying the role of minks in SARS-CoV-2 epidemiology, both financed by the Dutch Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality (LNV).** Next to this, we are following the latest literature published on COVID-19 in high-impact scientific journals (such as Nature, Science, Lancet, NEJM, JAMA and others) as well as the recommendations available at official website (WHO, CDC and ECDC). Key words for literature search include, but are not limited to: COVID-19, SARS-CoV-2, model, pathogenesis, vaccine, pig, ferret, mouse, hamster, cats, minks.

In the virulence studies, characteristics of SARS-CoV-2 isolates will be determined, as well as the optimal challenge dose, challenge route and read-out parameters. Also, the transmission between infected animals (especially cats) will be investigated.

The intervention studies evaluate the induced immunogenicity and the capacity to protect animals against SARS-CoV-2 infection, viral replication and potentially clinical disease.

The coherence of the different steps is represented by the aim of finding valuable strategies to combat SARS-CoV-2 infections. The variables in this project are the animal species and their immune status, characteristics of isolates, types of interventions and dosages.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates
2	Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100				
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research				
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 1032 619 1061">Serial number</th> <th data-bbox="927 1032 1396 1061">Type of animal procedure</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 1061 619 1279">1</td> <td data-bbox="927 1061 1396 1279">Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates</td> </tr> </tbody> </table>	Serial number	Type of animal procedure	1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates
Serial number	Type of animal procedure					
1	Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates					

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Since the most suitable animal model to study SARS-CoV-2 is not known yet, we set out to first evaluate mice, hamsters, ferrets and pigs as model species. Latest data brought cats and minks in the center of attention, which is why domestic cats as well as minks are added to the list of potential animal models to study SARS-CoV-2. This could be done (partially) in parallel, using small groups of animals. Ideally, respiratory disease would occur similar to humans. If such a model is not found, then signs of general disease (weight loss, fever, reduced activity, etc.) in combination with detectable viral replication in the airways and pathology would be preferred over a model without general disease or without pathology. The least preferred but still acceptable model would be a model in which viral replication in the airways occurs with a low variation between individuals. Additionally, the setup of an experimental model could also depend on the SARS-CoV-2 isolate that is used in the study. Therefore, one or more strains will be tested in one or up to three different dosages and in up to two application routes (intranasal or intratracheal). The primary outcome parameters are: signs of general disease; specific respiratory symptoms; viral replication and/or shedding as detected in nasal, pharyngeal and/or rectal swabs; viral load in organs and blood; and lung pathology. Secondary parameters are changes in body weight or relative body weight gain and body temperature.

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

All infection experiments have to be performed in hBSL3 level facilities. After arrival, the animals will be assigned into groups (if applicable), allowed to acclimatize for 7 days and monitored daily for general health. On predefined study day 0, animals will be challenged with a SARS-CoV-2 strain of interest. Non-infected contact animals can be included in the experiment to evaluate the transmission between animals. Depending on the available data on this strain, one or more dosages will be applied, or one or more application routes will be compared. The animals will subsequently be followed for up to 21 days with daily clinical examinations. Alternatively, animals may be taken out of the study in time to follow pathogenesis more closely. Body weight will be measured regularly at predetermined time points. Blood samples and, if possible, oropharyngeal, nasal or rectal swabs will be taken on predetermined time points. At the end of the study, animals will be euthanized for post mortem examination and tissue collection. If a humane endpoint is reached, post mortem examination will be performed as soon as possible.

The following animal procedures will be performed:

Challenge infection

- Inoculation of virus in the nasal cavity or trachea (volume according to animal species, will be agreed upon with the AWB)
- Different doses (maximally three) of a virus strain of interest (maximally three) will be inoculated
- Dependent on the animal species and inoculation route, challenge will either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- Challenge will be done once per experiment

Blood samples

- Blood will be extracted according to existing SOPs for the respective animal species

- The extracted blood volume will not exceed 10% of the circulating blood volume in 3 weeks
- Hamsters, cats, minks and ferrets will be sedated for blood sampling, mice and pigs can be blood-sampled without anaesthesia/sedation.
- Repeated blood samples are required to evaluate virus load and immunogenicity at different time points of the study
- Blood samples will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Nasal, oropharyngeal or rectal swabs (only cats, minks, ferrets and pigs)

- Cats, minks and ferrets will be sedated for taking nasal or oropharyngeal swabs, pigs can be sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated swabs are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Swabs will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Nasal or bronchoalveolar lavages (only cats, minks, ferrets and pigs)

- Cats, minks, ferrets and pigs will be sedated for taking nasal or bronchoalveolar lavages
- Repeated lavages are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Lavages will be taken maximally once daily, on maximally 7 consecutive days, in total maximally 14 times per experiment

Body weight measurements

- Body weight measurements can be performed between once a day to once a week
- Body weight loss can be indicative of general illness

Body temperature measurements

- Rectal body temperature will be measured once or twice daily (cats, minks, ferrets and pigs)
- Body temperature loggers could be placed in the peritoneal cavity under general anaesthesia to collect continuous temperature data
- Body temperature increase correlates with general illness

Euthanasia

- Euthanasia will be performed after anaesthesia of animals at predetermined time points: throughout or at the end of the study, or if a HEP is reached
- Samples from tissues and blood for pathological and virological examination will be taken after euthanasia
- Euthanasia is required to collect tissues for scoring of tissue damage and evaluation of virulence of the applied strain

The frequencies and selection of animal interventions for each animal species and experiment will be discussed and agreed upon with the AWB.

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

No statistical assessment of animal numbers is possible, because the virulence of a new virus strain in an experimental animal is in principle unknown. The number of animals is based on published data on the characterization of (new) virus strains.

For the establishment of the animal model, small numbers of animals will be necessary per experiment. However, several doses or several isolates of SARS-CoV-2 will be tested, as well as different age groups or, for mice only, inbred or GM strain.

Since mice and hamsters need to be sacrificed throughout the study to collect data on viral kinetics, more animals are required of these two species. Pigs, cats, minks and ferrets could also be euthanized throughout the study to evaluate the pathological lesions and viral loads in organs, however, less time points will be required in comparison to mice and hamsters.

For cats, data from another research group was available to perform a sample size calculation ([doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347](https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015347)). The sample size calculation was used to determine the number of cats that shall be used for a pathogenicity study as well as for a transmission study. If, based on our own results or on data published by other research groups, it is evident that a model is not suitable to study COVID-19, we will not proceed with this animal model. At this point it is not predictable which model will be most useful, which is why we are requesting the number of animals per model that would be needed if this is the most useful model.

B. The animals

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

The choice of animals is based on studies that were performed with SARS-CoV (e.g. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.030>) and that were suggested by international research consortia or publications for the study of SARS-CoV-2.

Since several parameters need to be evaluated (different virus isolates, different dosages, different age groups and, for mice, different inbred strains), several groups or several experiments will likely be necessary. No animals will be used that are younger than their weaning age. Moreover, since the SARS-CoV-2 outbreak is still ongoing and the situation is constantly evolving, it may be possible that the virus further evolves which requires a new assessment. This situation now applies for the inclusion of cats and minks in this license.

Under the assumption that, over the course of 5 years, one SARS-CoV-2 isolate at a high dose in two age groups with mixed genders will be assessed in an initial pilot experiment (1 group x 1 dose x 2 ages; for mice three different strains x 3), followed by a more detailed determination of peak viremia at three different doses to further evaluate the model (1 group x 3 doses) and subsequently followed by studying two other SARS-CoV-2-isolates at three different doses (2 isolates x 3 doses) the total number of required experimental animals would be (2+3+6=11 groups; for mice 6+3+6=15 groups):

Mice (*Mus musculus*): 300 (20 mice/group x 15)
Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 220 (20 hamsters/group x 11)
Ferrets (*Mustela putorius furo*): 88 (8 ferrets/group x 11)
Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 88 (8 pigs/group x 11)
Minks (*Mustela lutreola* or *Neovison vison*): 88 (8 minks/group x 11)

For cats, a sample size calculation has been performed, which recommends experimental groups of 12 cats plus 2 non-inoculated cats as comparison for pathogenesis studies (14 cats). In case a second strain or another administration route shall be evaluated, another 14 cats would be needed. For transmission studies, 4 groups of 4 cats will be needed (16 cats):

Cats (*Felis catus*): 44 (14 + 14 + 16)

Animals of both genders can be used for the experiments in compliance with internal animal housing SOPs. High-health animals will either be purchased from a registered breeding company or supplier within the EU, from a commercial breeder (e.g. pigs), or from other research groups (e.g. GM mice). The absence of unrelated respiratory pathogens, as well as the status of coronavirus antibodies (if appropriate) will be determined upon study start.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

C. Re-use

No, continue with question D.

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

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

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Animal species are selected based on the similarity of SARS-CoV-2 with SARS-CoV, on current reports of infected animals (minks) or on reports of animal trials or virological and serological surveys of domestic animals (cats) from SARS-CoV-2-positive households, and on the similarity between the human and porcine ACE2 receptor. Using the available data available for this new virus, the choice of animal species could be restricted to six different species. The procedures are designed to balance the frequencies and severities of animal interventions with the number of data points necessary to obtain a comprehensive picture of the model. The numbers of animals are as low as possible, while simultaneously account for individual variations and allowing sampling throughout the study.

Replacement is not possible because host-virus interactions can only partially be simulated in *in vitro* assays. To fully characterize new virus strains, animal models are the only tool (besides clinical data) to gain more knowledge about the viral pathogenicity, kinetics, shedding, transmission, pathology and immunogenicity.

To ensure reduction of animal numbers, a critical evaluation of every experiment will be performed. The number of animals will be adapted in the course of the project according to the results of previous experiments and new insights from the global research community and will be discussed with the AWB.

Regarding refinement, all animals will be housed in pens suitably enriched per animal species. Humane endpoints will be defined and applied accordingly. Blood sampling volumes will be as low as possible as highly sensitive PCR and virus isolation techniques will be available.

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

The expected adverse effects described in this appendix are discomfort due to restraining, anesthetizing and manipulating the animals. Challenge infection can cause respiratory or general illness. Animals will be anesthetized before euthanasia to minimize pain and fear. To minimize the negative impact on the animals, only trained and experienced personnel will perform all animal handlings.

Adverse effects on the environment are not expected. All SARS-CoV-2-related work will be performed under hBSL3-conditions.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The question is not applicable for this project because it is not regulatory required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

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

Animals will be housed according to SOPs under hBSL3 conditions. For hamsters, however, we do not have a species-specific SOP in place yet. Until a SOP exists, hamsters will be housed according to legal requirements (EU guideline 2016/63/EU).

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

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

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

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

Mice, hamsters, ferrets, pigs, minks and cats will be sedated for challenge infection, and ferrets, minks and cats will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated

for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia.

Blood sampling, oropharyngeal swab collection and challenge infection are considered to induce short, procedure-related stress.

Clinical signs of SARS-CoV-2 infection are depending on the isolate and the experimental model, and could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress. Based on the data that is available for SARS-CoV, severe disease is not expected. Since the development of clinical signs would be a criterion for an ideal model for subsequent intervention studies, the application of pain-relieving therapies would impair the readout of the study.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Welfare could be impaired due to development of clinical disease, animal handlings and anaesthesia.

Explain why these effects may emerge.

Animals may develop respiratory disease or symptoms of general illness due to experimental infection with SARS-CoV-2. GM mice could develop a more pronounced form of disease (as observed in humans), and severe impairment of animal welfare will be prevented by closely monitoring animal health.

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

All animals will be closely monitored post challenge infection on a daily base for general health and signs of respiratory distress.

In case of increased discomfort or illness, the responsible veterinarian will be consulted and upon reaching an humane endpoint, the animal will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

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

All animals will be observed daily. Observation parameters will be defined before study start, and an applicable clinical scoring scheme per animal species will be used. Based on data available for SARS-CoV, the peak of viral replication is expected around day 3 to 5 post challenge infection. Monitoring frequency will be increased to two (early morning, late afternoon) or three (morning, afternoon, evening) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate clinical symptoms occur to prevent severe discomfort. This will be discussed with the AWB before the start of the study.

Even though no severe clinical disease is expected, the humane endpoints will be defined as following:

An humane endpoint is reached if an animal shows:

- severe respiratory distress, characterized by laboured breathing or open mouth breathing at one observation point
- severe neurological signs at one observation point
- lethargy or anorexia for more than 24h
- more than 15% body weight loss compared to the day of challenge

Animals that have reached a HEP will be immediately euthanized.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs differs per animal species, but according to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive wildtype models. The likelihood that GM mice will reach a HEP depends on details of the genetic modification (target gene, promotor, expression system, transgene or knockout, ...). For SARS-CoV GM mouse models, the incidence ranged from 0-100%. Lethality strongly correlated with the expression of hACE2 in the murine central nervous system.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

The expected severity based on data available for SARS-CoV is moderate, and severe disease is not expected.

Handlings of animals are considered to present mild discomfort and if necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

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

Two of the primary readout parameters of this project are the measurement of viral load in the airways and the evaluation of (histo)pathological specimens of the lungs. Therefore, animals need to be euthanized and necropsied.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

<p>1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.</p>	<p>40100</p>	
<p>1.2 Provide the name of the licenced establishment.</p>	<p>Stichting Wageningen Research</p>	
<p>1.3 List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.</p>	<p>Serial number 2</p>	<p>Type of animal procedure Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19</p>

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Preventive or therapeutic interventions such as vaccines, antivirals, and other compounds are important tools to combat virus infections. This is also true for newly emerged viral diseases such as COVID-19. Before compounds may be applied in humans, they need to be tested for their efficacy and safety in experimental animal models. Also the optimal dosage need to be determined in animal models. Compounds could be applied oral, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal or intravenous.

Based on data generated in the first part of this project (Establishment of a model and assessment of virulence of strains) or made available by the research community, animal models will be selected. As experimental animals to test human interventions we will use mice, hamsters, ferrets, minks or pigs.

If it becomes evident that cats can be a source of infection for humans, or if cats themselves can get sick from infection with SARS-CoV-2, vaccines that are designed to protect cats can be tested under this appendix, following a similar study design as proposed for the other animal species.

For testing the effect of vaccines or other preventive compounds, the test substances will be administered in animals once or repeatedly before challenge with a SARS-CoV-2 strain. For the effect of antivirals or other therapeutic compounds, animals will be challenged with a SARS-CoV-2 strain first before subsequent administration of the test substance.

A number of approved drugs are currently tested for their use in treating COVID-19 both in vitro as well as in clinical trials. In parallel, many scientists and companies worldwide devote their efforts to developing new drugs against COVID-19. Such drugs will first extensively be studied in vitro. The most promising candidates subsequently have to be tested for safety and efficacy in preclinical animal models before they can enter human clinical trials. We are part of an international coalition and want to offer our animal facilities and expertise to other partners that cannot perform preclinical studies themselves. As a matter of course, only the most promising drug candidates based on in vitro analyses will be tested in animals. Promising therapeutic drug candidates, for instance, should reduce viral replication or virus release of cells, whereas promising preventive candidates such as vaccines should be derived from platforms that are successful for other pathogens.

Data on primary outcome parameters will be collected from observations of specific respiratory disease, general health, viral replication and/or shedding as detected in nasal, **saliva**, pharyngeal and/or rectal swabs or lavages; viral load in organs and blood; lung pathology (macroscopy and histology); and serological or immunological responses (if applicable for the type of intervention strategy).

Secondary parameters are changes in body weight or relative body weight gain and body temperature.

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

The best animal species for studying SARS-CoV-2 interventions is not known yet. This will be determined by pilot experiments performed under the first appendix of this project, or selected based on data that might have been published in the meantime.

All experiments will be performed under hBSL3 conditions from challenge with SARS-CoV-2 onwards. Before challenge animals may be housed under lower biosafety conditions depending on the pre-requisites of the specific intervention.

Following arrival, animals will be randomly assigned into groups and allowed to acclimatize for 7 days.

Depending on the type of intervention (preventive or therapeutic), two different study scenarios could occur:

a) Efficacy and safety of preventive interventions

Animals will receive a test item once or repeatedly and will be challenged with SARS-CoV-2 at a later time point in the study.

b) Efficacy and safety of therapeutic interventions

Animals will be challenged with SARS-CoV-2 and thereafter be treated once or repeatedly with a test item.

All animals will be monitored for general health throughout the study, and for specific clinical disease from challenge onwards. Body weight can be measured regularly at predetermined time points. Blood samples and, if possible in the animal species, oropharyngeal, nasal or rectal swabs will be taken on predetermined time points. Animals will be euthanized for post mortem examination and tissue collection either throughout the study or at the study end. If a humane endpoint is reached, post mortem examination will be performed as soon as possible.

The following animal procedures will be performed:

Test article administration

- Test substances can be administered in the oral or nasal cavity, via aerosol, subcutaneous, in the muscle, in the peritoneum or in the blood stream
- One of several doses will be administered (maximally twice daily)
- Depending on the animal species and the administration route, this can either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- All administrations will be performed according to existing SOPs or guidelines for the respective animal species
- The choice of administration route will depend on the test substance

Challenge infection

- Inoculation of virus in the nasal cavity or trachea or via aerosol (volume according to animal species, will be agreed upon with the AWB)
- Dependent on the animal species and inoculation route, challenge this can either be done in full consciousness of the animal or under general anaesthesia or sedation, following the advice of the AWB
- Challenge will be done once per experiment

Blood samples

- Blood will be extracted according to existing SOPs for the respective animal species
- The extracted blood volume will not exceed 10% of the circulating blood volume in 3 weeks
- Ferrets, hamsters, minks and cats will be sedated for blood sampling, mice and pigs can be blood-sampled without anaesthesia/sedation
- Repeated blood samples are required to evaluate virus load and immunogenicity at different time points of the study
- Blood samples will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Nasal, oropharyngeal or rectal swabs (only cats, minks, hamsters, ferrets and pigs)

- Ferrets, minks and cats will be sedated for taking nasal or oropharyngeal swabs, pigs and hamsters can be sampled from the oropharynx without anaesthesia/sedation
- Repeated swabs are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Swabs will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Nasal or bronchoalveolar lavages (only cats, minks, hamsters, ferrets and pigs)

- Ferrets, minks, cats, hamsters and pigs will be sedated for taking nasal or bronchoalveolar lavages
- Repeated lavages are required to evaluate virus shedding and virus load at different time points of the study
- Lavages will be taken maximally once daily, on maximally 5 consecutive days, in total maximally 24 times per experiment

Body weight measurements

- Body weight measurements can be performed between once a day to once a week
- Body weight loss can be indicative of general illness

Body temperature measurements

- Rectal body temperature will be measured once or twice daily (cats, minks, ferrets and pigs)
- Body temperature loggers could be placed sc or in the peritoneal cavity under general anaesthesia to collect continuous temperature data
- Body temperature increase correlates with general illness

Euthanasia

- Euthanasia will be performed after anaesthetizing animals at predetermined time points, either throughout or at the end of the study, or if a HEP is reached
- Samples from tissues and blood for pathological and virological examination will be taken after euthanasia
- Euthanasia is required to collect tissues for scoring of tissue damage and evaluation of virulence of the applied strain

The frequencies and selection of animal interventions for each animal species and experiment will be discussed and agreed upon with the AWB.

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

The expected animal numbers depend on the variation of clinical scores or viral titers after challenge. This will be defined in previous experiments. The exact number will be calculated based on the observed variation of clinical scores or viral titers in previous experiments, and it will be aimed for reducing the virus titer by the intervention for at least 50% with a power of 0.8 and a p-value of <0.05. The group sizes will be discussed with the AWB.

B. The animals

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

The animal model will be selected in experiments performed under appendix 1, or based on results from other research groups working on COVID-19. One or two models will be chosen from the following five species: mice (inbred or genetically modified (GM)), hamsters, ferrets, minks or pigs to test human interventions. **Recent data indicate that the golden Syrian hamster is an easy to handle experimental animal model suitable for SARS CoV-2 [1-3].** Cats will be studied as target animals of interventions in case an epidemiological role can be attributed to cats, or in case cats develop clinical disease upon SARS-CoV-2 infection. Animal species that are less suitable based on previous work will not be used for intervention studies for application in humans. No animals will be used that are younger than their weaning age.

[1] Sin Fun Sia, Li-Meng Yan, Alex W. H. Chin, Kevin Fung, Ka-Tim Choy, Alvina Y. L. Wong, Prathanporn Kaewpreedee, Ranawaka A. P. M. Perera, Leo L. M. Poon, John M. Nicholls, Malik Peiris & Hui-Ling Yen. **Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature (2020).** <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>.

[2] Jasper Fuk-Woo Chan, Anna Jinxia Zhang, Shuofeng Yuan, Vincent Kwok-Man Poon, Chris Chung-Sing Chan, Andrew Chak-Yiu Lee, Wan-Mui Chan, Zhimeng Fan, Hoi-Wah Tsoi, Lei Wen et al. **Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility.** Clinical Infectious Diseases (2020) <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>.

[3] Masaki Imai, Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, Masato Hatta, and Yoshihiro Kawaoka et al. **Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development.** PNAS (2020) <https://doi.org/10.1073/pnas.2009799117>

To test 5 different interventions over the course of five years, in three different dosages and a non-treated control group (4 groups), the following animal numbers would be required (5 interventions x 4 = 20 groups):

Mice (*Mus musculus*): 400 (20 mice/group x 20)
Ferrets (*Mustela putorius furo*): 160 (8 ferrets/group x 20)
Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 160 (8 pigs/group x 20)
Minks (*Mustela lutreola* or *Neovison vison*): 160 (8 minks/group x 20)

In case 2 different interventions in cats shall be tested, we require 2 interventions x 4 groups = 8 groups:

Cats (*Felis catus*): 64 (8 cats/group x 8)

15 experiments are performed in the course of this year and again in the next year to assess the efficacy of coronavaccines and antiviral compounds (small molecules and human neutralizing antibodies) in the hamster model. Each experiment consists of on average 8 groups of 8 animals per group = 64 x 15 = 960 animals per year:

Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 1920 (2 x 15 x 64) during the first 2 years of the license (until 15/03/2022).

Animals of both genders can be used for the experiments in compliance with internal animal housing SOPs. High-health animals will either be purchased from a registered breeding company or supplier within the EU, from a commercial breeder (e.g. pigs), or from other research groups (e.g. GM mice). The absence of unrelated respiratory pathogens, as well as the status of coronavirus antibodies (if appropriate) will be determined upon study start.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

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

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

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The principles of 3R will be applied based on the outcome of Appendix 1, and on available data by other research groups. Before testing a treatment in an animal, the compound will first extensively be studied in the laboratory. Only the most promising treatment candidates will be tested in animals. This step, however, cannot be replaced yet. The complex interaction between the virus and the host can only be studied in a living animal, and the same is true if the efficacy and safety of a treatment needs to be assessed. To reduce animal numbers, every experimental setup will be statistically assessed and will be adapted according to available data on animal experiments with SARS-CoV-2. The number of animals will be as low as possible.

To ensure refinement of animal experiments, all animals will be group-housed in pens suitably enriched per animal species, and humane endpoints will be defined and applied accordingly. Only those animal procedures that are minimally required to fully assess a treatment candidate will be performed.

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

Adverse effects for the animals can be caused by restraining, manipulating and anaesthetizing them. Test article administration can cause local irritation or discomfort. Challenge infection with SARS-CoV-2 can cause respiratory or general illness.

Only experienced and trained personnel will perform all animal handlings. No adverse effects for the environment are expected due to preventive measures applicable for hBSL3 animal experiments.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The question is not applicable for this project because it is not regulatory required.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

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

Animals will be housed according to SOPs under hBSL3 conditions. For hamsters, however, we do not have a species-specific SOP in place yet. Until a SOP exists, hamsters will be housed according to legal requirements (EU guideline 2016/63/EU).

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

G. Location where the animals procedures are performed

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

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

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

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

Mice, hamsters, ferrets, minks and cats will be sedated for challenge infection, and hamsters, ferrets, minks and cats will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia. If necessary, animals will be anaesthetized to apply the test substance intravenously. Administration of challenge virus and test substances, blood sampling and nasal, oropharyngeal or rectal swab collection are considered to induce short, procedure-related stress.

Clinical signs of SARS-CoV-2 infection could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress, depending on the experimental setup. Signs of respiratory or general illness is a critical parameter for evaluating the effect of an intervention. Therefore, pain-relieving treatment would impair the readout of the study.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Welfare could be impaired due to development of clinical disease, adverse effects due to test article administration, animal handling and anaesthesia.

Explain why these effects may emerge.

Adverse effects can occur due to test article administration or challenge infection with SARS-CoV-2. Genetic modification of mice may cause more pronounced clinical signs after challenge compared to inbred strains.

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

All animals will be closely monitored post test article administration or challenge infection. If increased discomfort or illness occurs, the responsible veterinarian will be consulted. If a HEP is reached, this animal will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

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

All animals will be observed daily according to a clinical scoring scheme that was established during previous experiments. Monitoring frequency will be increased to two (early morning, late afternoon) or three (morning, afternoon, evening) times per 24 hour period during the most critical period, if moderate clinical symptoms occur to prevent severe discomfort. This will be discussed with the AWB before the start of the study.

Even though no severe clinical disease is expected, the humane endpoints will be defined as following:
An humane endpoint is reached if an animal shows:

- severe respiratory distress, characterized by laboured breathing or open mouth breathing at one observation point
- severe neurological signs at one observation point
- lethargy or anorexia for more than 24h
- more than 15% body weight loss compared to the day of challenge

Animals that have reached a HEP will be euthanized immediately.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs will depend on the animal model. According to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive models. The likelihood that GM mice will reach a HEP depends on details of the genetic modification (target gene, promotor, expression system, transgene or knockout, ...). For SARS-CoV GM mouse models, the incidence ranged from 0-100%. Lethality strongly correlated with the expression of hACE2 in the murine central nervous system.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

Data available for SARS-CoV suggests that the disease severity in studies with SARS-CoV-2 will be moderate. Severe disease is not expected.

Mild discomfort can arise due to animal handlings and administration of substances. If necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

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

Viral load in airway tissues as well as pathological changes induced by SARS-CoV-2 are important parameters to evaluate the efficacy and safety of an intervention. This information can only be obtained by sacrificing the animals.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Van: 10.2.e namens Info-zbo
Aan: vergunningen@wur.nl
Cc: 10.2.e "invoices.fb@wur.nl"
Onderwerp: Ontvangstbevestiging + Factuur AVD4010020209446-5
Datum: donderdag 23 juli 2020 14:33:00
Bijlagen: [OntvangstBevestiging_209446-5.pdf](#)

Geachte 10.2.e ,

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw wijziging aan, waarnaar wij gemakshalve verwijzen.

De DEC-WUR is gevraagd om uw wijziging met spoed te behandelen.

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



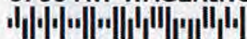
> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

10.2.e

Postbus 59

6700 AW WAGENINGEN



**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

AVD4010020209446-5

Bijlagen

2

Datum 23 juli 2020

Betreft Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e,

Wij hebben op 23 juli 2020 een wijziging ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446, waarvoor op een vergunning is afgegeven. Uw wijziging is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD4010020209446-5.

Wacht met de uitvoering van uw wijziging

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw wijziging 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 wijziging. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. Als u goedkeuring krijgt op uw wijziging, kunt u daarna de wijzigingen doorvoeren in uw 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 wijziging in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw wijziging buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw wijziging niet beoordeeld wordt en u de wijzigingen niet mag doorvoeren in uw project.

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:

23 juli 2020

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446-5



Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 40100
Naam instelling of organisatie: Stichting Wageningen Research
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: 10.2.e
Straat en huisnummer: Akkermaalsbos 12
Postbus: 59
Postcode en plaats: 6700 AW WAGENINGEN

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: 10.2.e
Functie: Onderzoeker
Afdeling: 10.2.e
Telefoonnummer: 10.2.e
E-mailadres: 10.2.e

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: 10.2.e
Functie: Senior onderzoeker
Afdeling: 10.2.e
Telefoonnummer: 10.2.e
E-mailadres: 10.2.e

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam: 10.2.e
Functie: Senior Onderzoeker
Afdeling: 10.2.e
Telefoonnummer: 10.2.e
E-mailadres: 10.2.e

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

Het vergunde
aanvraagnummer:

AVD4010020209446

Over uw project

Geplande startdatum:

16 maart 2020

Geplande einddatum:

15 maart 2025

Titel project:

Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions

Titel niet-technische
samenvatting:

Nieuw coronavirus SARS-Cov-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid.

Naam DEC:

DEC-WUR

E-mailadres DEC:

dec@wur.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen:

€ 884,-

De leges voldoet u:

na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

- Toelichting Amendement CCD aanvraag

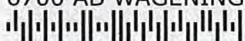
Ondertekening

Naam: 10.2.e
Functie: 10.2.e
Plaats: Wageningen
Datum: 16 juli 2020



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Wageningen University and Research Facilitair Bedrijf
T.a.v. Crediteurenadministratie
Postbus 59
6700 AB WAGENINGEN



**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
AVD4010020209446-5
Bijlagen
2

Datum 23 juli 2020
Betreft Factuur wijziging projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 23 juli 2020
Vervaldatum: 22 augustus 2020
Factuurnummer: 2094465
Ordernummer: WUR1378976

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft wijziging AVD4010020209446-5	€ 884,00

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.

23

Van: [Info-zbo](#)
Aan: "DEC WUR"
Cc: [Info-zbo](#)
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-5
Datum: vrijdag 24 juli 2020 14:38:12

Beste 10.2.e

Bedankt voor je snelle reactie, en de snelle afhandeling van deze aanvraag. Ik denk dat het meest transparant is als je de daadwerkelijke datum van ontvangst (15 juli) opschrijft. (je zou eventueel tussen haakjes nog kunnen vermelden waarom dat eerder is dan dat het verzoek van de CCD is gekomen).

Succes met het opstellen van het advies.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: DEC WUR

Verzonden: donderdag 23 juli 2020 14:30

Aan: 'Info-zbo'

Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-5

Geachte CCD,

Het verzoek is goed ontvangen.

De IvD heeft deze wijziging al op 15 juli bij de vergunninghouder neergelegd om aan te melden bij de CCD. Omdat dit een spoedaanvraag betrof en de wijziging nog behandeld zou kunnen worden in de vergadering van 20 juli heeft de DEC de stukken toen ook al bij de IvD opgevraagd en gekregen. De wijziging is in de DEC-vergadering van 20 juli dus reeds besproken en het advies zal begin volgende week naar de CCD verstuurd worden.

Vraag van mijn kant: welke datum moet ik nu in het advies aanhouden als datum van ontvangst? Is dat de datum dat de DEC het van de IvD heeft ontvangen of de datum van vandaag, waarop de DEC het verzoek van de CCD ontvangt.

Vr.gr. 10.2.e

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>

Verzonden: donderdag 23 juli 2020 14.26

Aan: DEC WUR <dec@wur.nl>

Onderwerp: FW: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-5

Geachte leden van DEC Wageningen UR,

Deze wijziging graag met spoed oppakken.

Bij voorbaat dank,

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Aanwezig 10.2.e

10.2.e

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

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>

Verzonden: donderdag 23 juli 2020 14:21

22

20

19

Aan: dec@wur.nl

Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446-5
Geachte leden van DEC Wageningen UR

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van wijziging van een vergunning advies te geven over het project met als titel: "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" en aanvraagnummer: AVD4010020209446-5.

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 23-07-2020, 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 23-07-2020 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

HTML Disclaimer Title

Tekst aangepast Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, 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. <

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.

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: vergunningen@wur.nl
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Verzoek om advies AVD4010020209446-5 verstuurd aan DEC
Datum: donderdag 23 juli 2020 14:27:20

Geachte meneer, mevrouw,

Op 23-07-2020 hebben wij uw wijziging op een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5.

Uw wijziging is naar DEC Wageningen UR 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

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 14:12
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: Documenten Aanvraag Vergunning Dierproeven AVD_40100

27

Hoi 10.2.e,
Vraag je de DEC ook om deze met spoed op te pakken aub?

Thanks.

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: 10.2.e
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 13:55
Aan: Info-zbo <zbo-ccd@rvo.nl>; 10.2.e
Onderwerp: RE: Documenten Aanvraag Vergunning Dierproeven AVD_40100

26

Ik zal hem inboeken

Gr,
10.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: Info-zbo <zbo-ccd@rvo.nl>
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 13:51
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: FW: Documenten Aanvraag Vergunning Dierproeven AVD_40100

25

Goedemiddag,

Ik heb zojuist een telefoontje gehad van 10.2.e met het verzoek om deze wijziging met spoed te laten oppakken het betreft hier een Corona aanvraag.

BVD

Vr Gr

10.2.e

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 13:14
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: Documenten Aanvraag Vergunning Dierproeven AVD_40100

24

Dit is een automatisch bericht gegenereerd door de SFTP Dienst met betrekking tot een nieuwe aanvraag die is binnengekomen
van: AVD_40100 met de naam: Wijziging_AVD4010020209446.7z

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.

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 14:18
Aan: Kasbeheer
Onderwerp: Betaalgegevens AVD4010020209446-5

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

NAW-gegevens:
Wageningen University and Research Facilitair Bedrijf
Postbus 59
6700 AB WAGENINGEN

Factuurdatum: 23-07-2020
Factuurnummer: 2094465
Aanvraagnummer: AVD4010020209446-5
Factuurbedrag: EUR 884,00

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

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

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 14:36
Aan: 10.2.e
Onderwerp: wijziging

29

Hallo 10.2.e ,

De wijziging AVD4010020209446-5 is ingeboekt en de DEC is gevraagd om deze wijziging met spoed op te pakken.

Groetjes,
10.2.e

Van: 10.2.e namens [Info-zbo](#)
Aan: "DEC WUR"
Onderwerp: RE: DEC advies AVD4010020209446-5
Datum: dinsdag 28 juli 2020 09:46:05

32

Beste 10.2.e

Het advies is in goede orde ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

Prinses Beatrixlaan 2 | 2595 AL | Den Haag
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

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

Van: DEC WUR

Verzonden: dinsdag 28 juli 2020 09:34

Aan: 'info@zbo-ccd.nl'

Onderwerp: DEC advies AVD4010020209446-5

Geachte CCD,

Hierbij stuur ik het DEC-advies van aanvraag AVD401002020AVD9446-5.

Er zijn geen aangepaste documenten.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

10.2.e

10.2.e DEC-WUR

tel: 10.2.e

bezoekadres: Houtribweg 39, Lelystad

e-mail: DEC@wur.nl

intranet: <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: 10.2.e

30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van de Animal Sciences Group is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Postbus 65 | 8200 AB Lelystad

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Geachte CCD,

Onderstaand het advies dat de DEC-WUR geeft aangaande het project "Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions". De **rode** aanvullingen hebben betrekking op de nu aangevraagde wijziging.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD4010020209664-5**
2. Titel van het project: Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
3. Titel van de NTS: Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
4. Type aanvraag: **wijziging** projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
DEC-WUR
10.2.e
10.2.e dec@wur.nl
6. Adviestraject
Ontvangen door DEC: 15-07-2020 (opgemerkt wordt dat de IvD de DEC toen i.v.m. de spoed van de wijziging de op de hoogte heeft gesteld van de komst van deze aanvraag. De CCD heeft het project 23-07-2020 ontvangen en direct doorgestuurd naar de DEC).
Aanvraag compleet: 15-07-2020
In vergadering besproken 20-07-2020
Termijnonderbreking(en) : n.v.t.
Besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen: n.v.t.
Aanpassing aanvraag: n.v.t.
Advies aan CCD: zie datum brief
7. De Instantie voor Dierenwelzijn heeft een positief oordeel over de kwaliteit van de aanvraag uitgebracht en de DEC heeft dit in haar overweging betrokken.
8. Eventueel horen van aanvrager
N.v.t.

Wageningen
University & Research

Dierexperimenten
Commissie WUR

DATUM
27 juli 2020

ONDERWERP
aanvraag wijziging
projectvergunning
AVD4010020209446-5

ONS KENMERK
AVD4010020209446-5

POSTADRES
Postbus 65
8200 AB Lelystad

BEZOEKADRES
Houtribweg 39
8221 RA Lelystad

INTERNET
www.wur.nl

K/K NUMMER
09098104

CONTACTPERSOON
10.2.e

TELEFOON
10.2.e en 10.2.g

E-MAIL
DEC@wur.nl

9. Correspondentie met de aanvrager

Voor de gestelde vragen en de antwoorden daarop van het advies voor de oorspronkelijke vergunning verwijst de DEC naar het advies van 09-03-2020.

Tevens verwijst de DEC naar het advies van wijziging AVD4010020209446-1 van 18-05-2020.

De onderzoeker is gevraagd of de mogelijkheid bestaat dat er dan minder andere dieren gebruikt zullen worden? Er is geantwoord dat inderdaad is overwogen om deze dieren in plaats van andere dieren op te nemen in de aanvraag, maar er is op dit moment nog zoveel dynamiek in het werkveld dat niet is te voorzien hoeveel andere dieren men in de toekomst nog nodig heeft voor het onderzoek. Er is wel een geschikte ggo-muis maar hier is een groot tekort aan. Op dit moment is de hamster het meest geschikt als modeldier voor vaccinontwikkeling. Vanwege de lastige voorspelbaarheid geven de onderzoekers aan nu in eerste instantie het aantal dieren dat men voor 2 jaar wil gebruiken aan te vragen. Daarna is er waarschijnlijk meer overzicht en kan men indien nodig een nieuwe wijziging aanvragen.

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. De DEC heeft vastgesteld dat het project vergunningplichtig is (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag is een wijziging op een bestaande vergunning. De DEC-beoordeling (C) en het DEC-advies (D) zijn onveranderd gebleven t.o.v. de oorspronkelijke adviezen d.d. 09-03-2020 en 18-05-2020 (hieronder weergegeven), met uitzondering van de rode tekst die betrekking heeft op de nu aangevraagde wijziging.
3. De DEC is competent om over de aanvraag te adviseren vanuit het oogpunt van onafhankelijkheid, onpartijdigheid en beschikbare expertises.
4. Eén van de DEC-leden is de aanvrager van deze wijziging en is, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.

C. Beoordeling (inhoud)

1. De DEC heeft vastgesteld dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. Bijlage 1 bestaat uit het opzetten van de meest geschikte diermodellen voor humaan en veterinair gebruik waarna in bijlage 2 interventies tegen SARS-CoV-2 getest kunnen worden in de voor dat doel meest geschikte model(len).
2. De DEC heeft geen tegenstrijdige wetgeving, gericht op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort, gesignaleerd die het uitvoeren van de proef in de weg kan staan.
3. De DEC heeft vastgesteld dat de in de aanvraag aangekruiste doelcategorie in overeenstemming is met de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van de aanvraag is het ontwikkelen van diermodellen voor het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 en het testen van interventies zoals vaccins en medicijnen tegen dit virus in het betreffende model. Het uiteindelijke doel van de aanvraag is een bijdrage leveren aan de bestrijding en behandeling van deze voor de mens en dier nieuwe ziekteverwekker. De DEC heeft vastgesteld dat er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen en dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.
5. De belanghebbenden en hun morele waarden in het project zijn:

- Proefdieren: zij ervaren maximaal matig ongerief door de handelingen en de ziekteverschijnselen. De DEC schat dit in als een reëel belang van grote morele waarde.
 - De mens heeft een gezondheidsbelang van grote morele waarde. Het COVID-19 virus is nieuw voor de mens. Het verspreidt zich snel wereldwijd en de mortaliteit wordt op 2% geschat. De DEC schat het gezondheidsbelang voor de mens in als groot.
 - Doeldieren hebben een gezondheidsbelang van reële morele waarde. Er zijn een klein aantal infecties bij dieren gemeld. De DEC waardeert dit als een reëel belang.
 - De maatschappij heeft een economisch belang. Bedrijven sluiten tijdelijk en de economie staat onder druk. De DEC schat dit in als een groot belang met reële morele waarde.
 - De onderzoekers: hebben een wetenschappelijk en economisch belang. De DEC schat het wetenschappelijk belang in als een belang van grote morele waarde gezien het feit dat dit een voor de mens volkomen nieuw virus is. Het economisch belang voor de onderzoekers waardeert de DEC als een reëel belang van beperkte morele waarde.
 - Farmaceutische bedrijven: hebben een groot maatschappelijk en potentieel economisch belang bij het ontwikkelen van interventies tegen COVID-19. De DEC waardeert dit als grote waarde voor het maatschappelijk belang, maar voor het economische belang van beperkte morele waarde.
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. Experimenten worden in High Containment (hBSLIII) uitgevoerd.

DATUM
27 juli 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446-5

PAGINA
3 van 6

Proefopzet en haalbaarheid

7. De DEC heeft vastgesteld dat de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven, afgaande op het geschreven voorstel en het oordeel van de IvD, voldoende gewaarborgd zijn. Het geeft vertrouwen te lezen hoe zeer de onderzoekers ingebed zijn in de internationale onderzoekswereld op dit gebied. Afstemming met de IvD en het wetenschappelijke veld lijken gewaarborgd. Dat in Nederland de deze instelling beschikt over de vereiste High Containment geeft ook een morele plicht om op verantwoorde manier bij te dragen aan dit mondiale probleem door hier adequate dierproeven mogelijk te maken.
8. De DEC heeft vastgesteld dat het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstelling. De gekozen strategie en experimentele aanpak kan in de ogen van de DEC leiden tot het behalen van de doelstellingen binnen het kader van het project. Het nu te onderzoeken virus heeft grote verwantschap aan SARS en het is aannemelijk dat een analoge opzet tot resultaat kan leiden.

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- voor wat betreft de varkens en nertsen: niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
De keuze hiervoor is realistisch ingeschat en geclassificeerd.
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen om bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, ook binnen de beperking van een High Containment omgeving.
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "matig" realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: ziekteverschijnselen van COVID-19 waaronder ademhalingsproblemen, biotechnische handelingen (al dan niet onder sedatie) ter verkrijging van monstermateriaal zoals bloedafname, longspoelingen en swabben, plaatsen van temperatuurtransponders onder narcose, toediening van virus, potentiële vaccins en teststoffen, stress van hanteren, euthanasie. Niet alle voorgenoemde bronnen van ongerief zullen voor alle dieren van toepassing zijn. Omdat het een nieuw ziektemodel betreft is het van belang dat humane eindpunten en momenten van

DATUM
27 juli 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446-5

PAGINA
4 van 6

observaties zorgvuldig worden afgestemd met de IvD om ernstig ongerief te voorkomen.

12. Naast ongerief is er geen sprake van aantasting van integriteit van het dier anders dan als gevolg van de proefbehandelingen. Aantasting van integriteit bestaat uit biotechnische handelingen en euthanasie.
13. De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken. Zie hiervoor de laatste bullet onder A.9.

3 V's

14. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen alternatieven zijn om de doelstelling van het project te realiseren. Er zijn geen dierproefvrije modellen die de complexe host-virus-interacties goed kunnen nabootsen.
15. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er optimaal tegemoet gekomen wordt aan de vereiste van vermindering van dierproeven. Ieder experiment zal vooraf statistisch onderbouwd en getoetst worden.
16. De DEC heeft vastgesteld dat het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven. De dieren worden gehuisvest en verzorgd volgens de richtlijn en er worden HEP's toegepast. De DEC ziet geen extra mogelijkheden voor verfijning, anders dan die de onderzoeker nu toepast. Humane eindpunten en observatiemomenten moeten met de IvD worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.
17. Er is geen sprake van wettelijk verplicht onderzoek; de vraag over duplicatie is niet van toepassing.

DATUM

27 juli 2020

ONS KENMERK

AVD4010020209446-5

PAGINA

5 van 6

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De DEC gaat er van uit dat dieren van beide geslachten in gelijke mate worden ingezet in de proeven. De onderzoeker geeft in de aanvraag niet aan dat er dieren van 1 geslacht ingezet zouden moeten worden.
19. De dieren worden gedood in het kader van het project omdat men longmateriaal nodig heeft voor (histo)pathologisch onderzoek. De dieren worden gedood volgens een passende methode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU.
20. Herplaatsing of hergebruik van landbouwhuisdieren is daarom niet van toepassing.

NTS

21. De NTS is naar het oordeel van de DEC een evenwichtige weergave van het project, begrijpelijk geformuleerd en voldoet aan de vereisten in de herziene Wod Art. 10.a.1.7.

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van diermodellen en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 1920 hamsters, 248 fretten, 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten zullen ondervinden?
2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in mens en dier.
De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV- middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.
De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.
Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.
3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van

DATUM
27 juli 2020

ONS KENMERK
AVD4010020209446-5

PAGINA
6 van 6

COVID-19 diermodellen en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 1920 hamsters, 248 fretten 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

De centrale morele vraag kan met "ja" beantwoord worden.

E. Advies

1. Advies aan de CCD:
 - De DEC adviseert de wijziging op de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:
 - Humane eindpunten en HEP's dienen zorgvuldig met de IvD te worden afgestemd om ernstig ongerief te voorkomen.
 - Bijlage 2 mag alleen uitgevoerd worden wanneer uit bijlage 1 goed werkende diermodellen ontwikkeld voor de te onderzoeken interventies. Het is daarbij te begrijpen dat verschillende modellen aan dit criterium kunnen voldoen, en dat de te onderzoeken interventie de modelkeuze bepaalt. De IvD kan daar op toezien.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

DEC WUR

Van: [DEC WUR](#)
 Aan: ["info@zbo-ccd.nl"](mailto:info@zbo-ccd.nl)
 Onderwerp: RE: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-5
 Datum: woensdag 29 juli 2020 10:04:05

Geachte CCD,

Excuses voor de verwarring in de aantallen.

De DEC heeft haar ethische afweging gemaakt op de toename van het aantal dieren en daarmee dus ook op het correcte aantal van 2140. De onder "D.

Ethische afweging" genoemde aantallen berusten op de aantallen genoemd in de NTS en heeft de DEC niet nagerekend aan de hand van de oorspronkelijke aanvraag en de eerdere wijziging.

De onderbouwing voor de rechtvaardiging staat eigenlijk weergegeven onder A.9. en had mogelijk beter herhaald kunnen worden bij de ethische afweging.

De DEC is van mening dat voor het bereiken van het doel, de inzet van deze extra hamsters gerechtvaardigd is gezien het feit dat de afgelopen tijd gebleken is dat de hamster op dit moment een heel geschikt model is. De DEC kan zich verder geheel vinden in het feit dat de onderzoeker het aantal aan te vragen hamsters matigt tot een schatting voor de komende 2 jaar te gebruiken. Dit heeft medebepaald dat de DEC deze aanvraag van een positief advies kan voorzien.

Hopende u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

 10.2.e

DEC-WUR

tel: 10.2.e

bezoekadres: Houtribweg 39, Lelystad

e-mail: DEC@wur.nl <<mailto:DEC@wur.nl>>

intranet:

<https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/>

aanwezig: 10.2.e

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten.

Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van de Animal Sciences Group is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>

Verzonden: dinsdag 28 juli 2020 15.35

Aan: DEC WUR <dec@wur.nl>

Onderwerp: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-5

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 23-07-2020 hebben wij een wijziging op een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel SARS-CoV-2: Establishing a

COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions' met aanvraagnummer
AVD4010020209446-5.

U lijkt uw ethische afweging gemaakt te hebben op 1920 hamsters, terwijl het om een toename van 1520 hamsters gaat waardoor het totaal aantal hamster op 2140 uitkomt (1920+220). Kunt u aangeven of uw ethische afweging op de juiste dieren aantallen is gebaseerd, en zo niet, of uw afweging anders wordt wanneer rekening gehouden wordt met het correcte aantal van 2140 hamsters?

Daarnaast zouden wij graag uw oordeel hebben op de wijziging zelf. Kunt u onderbouwen waarom u zich kunt vinden in deze toename van 1520 hamsters?

Ter informatie, de volgende vraag is nog gesteld aan de aanvrager:
In de NTS lijkt het een wijziging te betreffen van een toename van 1920 dieren. Kunt u dit aanpassen, zodat helder is wat de wijziging inhoudt?

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl<<http://www.centralecommissiedierproeven.nl>>

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

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl<<mailto: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.

Aanvullend DEC advies AVD4010020209446-5 ontvangen per e-mail dd. 29 juli 2020

Geachte CCD,

Excuses voor de verwarring in de aantallen.

De DEC heeft haar ethische afweging gemaakt op de toename van het aantal dieren en daarmee dus ook op het correcte aantal van 2140. De onder "D. Ethische afweging" genoemde aantallen berusten op de aantallen genoemd in de NTS en heeft de DEC niet nagerekend aan de hand van de oorspronkelijke aanvraag en de eerdere wijziging.

De onderbouwing voor de rechtvaardiging staat eigenlijk weergegeven onder A.9. en had mogelijk beter herhaald kunnen worden bij de ethische afweging.

De DEC is van mening dat voor het bereiken van het doel, de inzet van deze extra hamsters gerechtvaardigd is gezien het feit dat de afgelopen tijd gebleken is dat de hamster op dit moment een heel geschikt model is. De DEC kan zich verder geheel vinden in het feit dat de onderzoeker het aantal aan te vragen hamsters matigt tot een schatting voor de komende 2 jaar te gebruiken. Dit heeft medebepaald dat de DEC deze aanvraag van een positief advies kan voorzien. Hopende u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groeten,



Advies aan CCD

Datum 28 juli 2020
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20209446-5

Instelling: Stichting Wageningen Research
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions
Betreft: Wijziging
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

1

Voor aanvraag AVD4010020209446 is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD4010020209446-5. Het project is getiteld: Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions.

Proces	<p>In de NTS lijkt het een wijziging te betreffen van een toename van 1920 dieren. De aanvrager wordt gevraagd dit aan te passen, zodat helder is wat de wijziging inhoudt.</p> <p>De DEC lijkt haar ethische afweging gemaakt te hebben op 1920 hamsters, terwijl het om een toename van 1520 hamsters gaat waardoor het totaal aantal hamster op 2140 uitkomt (1920+220).</p>
Inhoud wijziging	De wijziging betreft het toevoegen van 1520 hamsters aan bijlage 3.4.4.2. Dit is het aantal hamsters dat is ingeschat voor gebruik in de komende 2 jaar.
Reden wijziging	<p>Citaat: In de afgelopen maanden is de vraag naar onderzoek in het Covid-19 hamstermodel alsmaar toegenomen. Volgend jaar (2021) zal een vergelijkbaar aantal studies worden uitgevoerd. Alles overziend, hebben we geconcludeerd dat het aantal hamsters in Appendix 2 (n=400*) van de bestaande vergunning ontoereikend is.</p> <p>Via dit amendement willen de onderzoekers het aantal hamsters vermeld in Appendix 2 verhogen. Uitgaande van de huidige onderzoeksaanvragen zullen jaarlijks 15 experimenten met elk gemiddeld 8 groepen van 8 dieren, $15 \times 64 = 960$ hamsters nodig zijn. Op basis van deze schatting vragen de onderzoekers toestemming voor het gebruik van $2 \times 960 = 1920 - 400^* = 1520$ hamsters extra gedurende de eerste 2 jaar van de looptijd van de vergunning (dat betekent tot 15/03/2022).</p>

2

Ingediende meldingen en wijzigingen

Nr.	Datum	Omschrijving
2	27-05-2020	<i>Melding</i> Toevoegen herinfectie, toevoegen oropharyngeal swabs, neuslavage en bloedafnames in hamsters aan bijlagen 3.4.4.1 en 3.4.4.2.
4	03-07-2020	<i>Melding</i> Hamsters worden ter identificatie voorzien van een chip.
1	08-05-2020	<i>Wijziging</i> Toevoegen katten en nertsen aan de vergunning.
3	10-06-2020	<i>Melding</i> Aanpassing humane eindpunten in bijlagen 3.4.4.1 en 3.4.4.2. .

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	300	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	220	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	88	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	88	100,0% Matig
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	400	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	160	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	160	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	400 / 1920	100,0% Matig

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>De DEC heeft haar oorspronkelijke advies aangevuld specifiek voor de wijziging (in rood), en verwijst tevens naar het advies van wijziging AVD20209446-1 (bijgevoegd in vergadermapje "oorspronkelijke documenten").</p> <p>Het DEC advies is voor de rest ongewijzigd gebleven, met toevoeging van de extra hamsters.</p> <p>Ethische afweging van de DEC: Citaat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van diermodellen en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 1920 hamsters, 248 fretten, 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten zullen ondervinden? 2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende
------------------	--

samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in mens en dier.

De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV-middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.

De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.

Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.

3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van COVID-19 diermodellen en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 1920 hamsters, 248 fretten 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

De centrale morele vraag kan met "ja" beantwoord worden.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij

- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

Citaat: De onderzoeker is gevraagd of de mogelijkheid bestaat dat er dan minder andere dieren gebruikt zullen worden? Er is geantwoord dat inderdaad is overwogen om deze dieren in plaats van andere dieren op te nemen in de aanvraag, maar er is op dit moment nog zoveel dynamiek in het werkveld dat niet is te voorzien hoeveel andere dieren men in de toekomst nog nodig heeft voor het onderzoek. Er is wel een geschikte ggo-muis maar hier is een groot tekort aan. Op dit moment is de hamster het meest geschikt als modeldier voor vaccinontwikkeling. Vanwege de lastige voorspelbaarheid geven de onderzoekers aan nu in eerste instantie het aantal dieren dat men voor 2 jaar wil gebruiken aan te vragen. Daarna is er waarschijnlijk meer overzicht en kan men indien nodig een nieuwe wijziging aanvragen.

Het DEC advies is Positief

	Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
--	--

4 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
	Er zijn DEC leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag vanwege onafhankelijkheid of onpartijdigheid. Citaat: Eén van de DEC-leden is de aanvrager van deze wijziging en is, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.
Het DEC advies is helder en navolgbaar. Er is op heldere wijze weergegeven welke vraag gesteld is aan de aanvrager. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen. De CCD had het wel op prijs gesteld als u specifiek iets benoemd had van uw visie over de toegevoegde dieren, en de ethische afweging ook gemaakt had over de extra dieren, het betreft hier immers een afweging die gemaakt moet worden over de wijziging.	
Wij danken u voor de snelle afhandeling van deze spoed-aanvraag.	

5 Inhoudelijke beoordeling

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

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19	Ja	volgens de richtlijn.

6 Samenvatting

Het betreft een toevoeging van 1520 hamsters aan bijlage 3.4.4.2. Het is helder waarom deze dieren worden toegevoegd aan het project. Er is momenteel erg veel dynamiek in het onderzoek, waardoor de inschatting in de beginfase van het onderzoek anders is gemaakt.

7 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

11.1

11.1

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: donderdag 30 juli 2020 16:05
Aan: Info-zbo
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: 9446-5
Categorieën: Dossier: 10.2.e

42

En nog eens, zoals 10.2.e had verzocht, naar de ZBO mailbox.

Van: 10.2.e
Verzonden: donderdag 30 juli 2020 16:02
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: 9446-5

41

Beste 10.2.e
11.1
Groet,
10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: donderdag 30 juli 2020 14:25
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: 9446-5

40

LS,
11.1
Met hartelijke groet,
10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: woensdag 29 juli 2020 14:45
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: RE: 9446-5

39

Beste allen,

Door het amendement werd duidelijk wat de reden en het belang van de wijziging zijn. 11.1

Vriendelijk groetend,

10.2.e

From: 10.2.e [redacted]

Sent: Wednesday, July 29, 2020 1:57 PM

To: 10.2.e [redacted]

Cc: 10.2.e [redacted]

38

Subject: 9446-5

Dag 10.2.e [redacted]

11.1 [redacted]

Groet, 10.2.e [redacted]

10.2.e

Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Aanhouden AVD4010020209446-5

43

Beste CCD,

Zie de wijziging in de bijgevoegde NTS.

Vriendelijke groet,

10.2.e

Aanwezig 10.2.e

Wageningen University & Research
Facilitair Bedrijf, afdeling Vastgoed & Huisvesting
Postbus 59, 6700 AB Wageningen
Akkermaalsbos 12, 6708 WB Wageningen

10.2.e

www.wur.nl

www.disclaimer-nl.wur.nl

From: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>
Sent: dinsdag 28 juli 2020 15:36
To: Vergunningenloket <vergunningen@wur.nl>
Cc: 10.2.e
Subject: Aanhouden AVD4010020209446-5

33

Geachte 10.2.e

Op 23-07-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

In de NTS lijkt het een wijziging te betreffen van een toename van 1920 dieren. Kunt u dit aanpassen, zodat helder is wat de wijziging inhoudt?

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

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Mocht u vragen hebben, 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

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.

Format
Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
1.2	Looptijd van het project	16-3-2020-15-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieuw coronavirus, vaccins, infectie, diermodel, medicijnen

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 Projectbeschrijving

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftcijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk mogelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreidt het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rondt 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in dieren of mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette dieren of mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer dieren of mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 220 + 400 + 1520 Fretten: 248 Varkens: 248 Nertsen: 248 Katten: 108</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De mate van ongerief wordt ingeschat op matig. Ondanks dat het een nieuw virus is en de gevolgen voor een dier niet te voorspellen zijn, wordt, op basis van ervaringen met het SARS virus, ervan uit gegaan dat de dieren niet ernstig ziek zullen worden. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden geëuthanaseerd om vervolgens de organen te onderzoeken. |

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. | Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diersmodellen worden gedaan. Experimenten in katten worden gedaan om te bepalen of zij van het virus ziek kunnen worden en of zij het virus kunnen verspreiden. Indien dit het geval is kunnen er ook vaccins voor katten in katten worden getest.
De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorgerekend worden per experiment. |

- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Er zijn zes verschillende diersoorten genoemd, waarvan een of twee meest geschikte modellen worden gekozen om medicijnen voor mensen te testen. De keuze van deze zes diersoorten (muis, hamster, fret, varken, nerts en kat) is gebaseerd op berichten van zieke dieren, eerder onderzoek naar ziekteverschijnselen bij dieren en op vergelijkbare eigenschappen van mens en dier.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Alle dieren worden dagelijks onderzocht om de gezondheidstoestand te bepalen. De dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Als een dier onverwacht ernstig ziek wordt, worden vooraf gedefinieerde humane eindpunten toegepast en dit dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum _____

Beoordeling achteraf _____

46

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: E-mailen - BeschikkingsBriefTOE_4.pdf
Datum: vrijdag 31 juli 2020 13:01:35

Ha 10.2.e

Ik heb de beschikking gelezen. Mijn opmerkingen vind je [hier](#). Ik bel je zometeen om het even door te spreken.

Groet!

10.2.e

45

Van: 10.2.e
Verzonden: vrijdag 31 juli 2020 11:48
Aan: 10.2.e
Onderwerp: E-mailen - BeschikkingsBriefTOE_4.pdf
Urgentie: Hoog

Hoi luitjes,
Ik heb deze beschikking al opgemaakt, maar verwacht nog een aangepaste NTS. Dit betreft corona-onderzoek dus willen we zo snel mogelijk afhandelen.
De aangepaste NTS heb ik al wel gevraagd, maar de ethische afweging is niet afhankelijk van die NTS, dus ik denk dat het kan.

Kan iemand van jullie kijken of deze beschikking zo kan of dat ik hiermee een hoop shit over mezelf heen kan krijgen?

Groeten,
10.2.e



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

10.2.e

Postbus 59

6700 AW WAGENINGEN



**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
AVD4010020209446-5

Bijlagen

3

Datum 31 juli 2020

Betreft Beslissing Wijziging projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e ,

Op 23 juli 2020 hebben wij uw aanvraag van een wijziging op een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw wijzigingsaanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het vanaf 31 juli 2020 is toegestaan om de aangevraagde projectwijziging(en) uit te voeren, binnen de vergunning die is afgegeven van 31 **1**ugustus 2020 tot en met 15 maart 2025.

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


Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 28 juli 2020. Wij hebben de DEC om aanvullend advies gevraagd over de dieren aantallen waarop de ethische afweging was gebaseerd, en een nadere onderbouwing van de rechtvaardiging voor positief advies over deze wijziging. Op 29 juli 2020 hebben wij het aanvullend advies van de DEC ontvangen. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Overzicht van opmerkingen bij Intern juridisch advies 9446-5 met opmerkingen ^{10.2.e} pdf

Pagina: 1

 Nummer: 1 Auteur: ^{10.2.e} Onderwerp: Highlight Datum: 31-7-2020 12:50:59
16 maart?

Nadere vragen aanvrager

Op 28 juli 2020 en 31 juli 2020 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op een aanpassing in de NTS. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Datum:
31 juli 2020
Aanvraagnummer:
AVD4010020209446-5

Overwegingen

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

Aanvullende opmerkingen

Wij hebben u op 31 juli 2020 verzocht nog een wijziging in de NTS door te voeren. Omdat dit de ethische afweging niet in de weg staat en gezien de urgentie van deze wijziging, ontvangt u deze **Beschikking** voordat deze wijziging in NTS daadwerkelijk is doorgevoerd. Uw aangepaste NTS dient uiterlijk 7 augustus 2020 te zijn ingediend bij de CCD.

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.

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:

31 juli 2020

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446-5

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

i.o.

10.2.e en 10.2.g

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: Stichting Wageningen Research
Adres: Postbus 59
Postcode en plaats: 6700 AW WAGENINGEN
Deelnemersnummer: 40100

deze wijziging in de projectvergunning voor het tijdvak 31 augustus 2020 tot en met 15 maart 2025, voor het project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5, na advies van dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker. Voor de uitvoering van het project en voor de overeenstemming ervan met de verleende projectvergunning is Senior Onderzoeker verantwoordelijk.

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

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 23 juli 2020
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - 3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 29 juli 2020 (aangepaste versie uiterlijk 7 augustus 2020 indienen);
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 28 juli 2020; Aanvullend advies, zoals ontvangen op 29 juli 2020
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 29 juli 2020.

Aanvraagnummer:
AVD4010020209446-5

Uw vergunning wijzigt als volgt (wijziging cursief gedrukt):

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	300	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	220	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	88	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	88	100,0% Matig
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	400	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	160	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	160	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	400 / 1920	100,0% Matig

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.
- 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:
AVD4010020209446-5

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:

AVD4010020209446-5

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

Einde van een dierproef

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

Volgens artikel 13b 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.

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: vrijdag 31 juli 2020 11:38
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: Ondertekening AVD4010020209446-5

48

Aanvraag AVD4010020209446-5 staat klaar ter ondertekening.
Het betreft een wijziging.

Opmerkingen voor de manager:
NIET VERSTUREN! DEZE MOET NOG HANDMATIGWORDEN AANGEPAST!

Opmerkingen voor het secretariaat:
NIET VERSTUREN! DEZE MOET NOG HANDMATIGWORDEN AANGEPAST!

10.2.e

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: vrijdag 31 juli 2020 11:38
Aan: Secretariaat OBDA
CC: 10.2.e
Onderwerp: Ondertekening AVD4010020209446-5 akkoord

49

Beste 10.2.e

De beschikking van aanvraag AVD4010020209446-5 is ondertekend.
Het betreft een wijziging.

Opmerkingen voor het secretariaat:
NIET VERSTUREN! DEZE MOET NOG HANDMATIG WORDEN AANGEPAST!

10.2.e

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: vrijdag 31 juli 2020 13:19
Aan: Secretariaat OBDA
Onderwerp: Beschikking versturen
Bijlagen: AVD4010020209446-5_Beschikking.pdf

50

Categorieën: 10.2.e

Graag deze beschikking versturen met DEC advies en aanvullend DEC advies.

Groeten,
10.2.e

Van: Info-zbo
Aan: "info@zbo-ccd.nl"; vergunningen@wur.nl
Cc: 10.2.e
Onderwerp: RE: Aanhouden AVD4010020209446-5
Datum: vrijdag 31 juli 2020 11:02:17

51

Geachte 10.2.e ,
Dank voor het toesturen van de aangepaste NTS. De CCD heeft uw aanvraag besproken en is voornemens om uw wijzigingsaanvraag te vergunnen, op voorwaarde dat u in uw NTS de reden van deze wijziging vermeldt. Het gaat om een grote toename van het aantal dieren, en voor de transparantie naar het publiek zou dit inzichtelijk moeten zijn.

Gezien de spoedprocedure zal ik u later vandaag de vergunning toesturen, erop vertrouwend dat uw aangepaste NTS uiterlijk 7 augustus bij ons wordt ingediend.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: info@zbo-ccd.nl

Verzonden: dinsdag 28 juli 2020 15:36

Aan: vergunningen@wur.nl

CC: 10.2.e

Onderwerp: Aanhouden AVD4010020209446-5

Geachte 10.2.e

33

Op 23-07-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

In de NTS lijkt het een wijziging te betreffen van een toename van 1920 dieren. Kunt u dit aanpassen, zodat helder is wat de wijziging inhoudt?

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

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie

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

Mocht u vragen hebben, 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.e [redacted] namens [Info-zbo](mailto:Info-zbo@wur.nl)
Aan: "vergunningen@wur.nl"
Cc: 10.2.e [redacted]
Bcc: 10.2.e [redacted]
Onderwerp: Beschikking 4010020209446-5
Datum: vrijdag 31 juli 2020 15:28:00
Bijlagen: [AVD4010020209446-5 Beschikking.pdf](#)
[Aanvullend DEC advies AVD4010020209446.docx](#)
[DEC advies BRIEF AVD9446-5.pdf](#)

Geachte 10.2.e [redacted],

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 280028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

10.2.e

Postbus 59

6700 AW WAGENINGEN



**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

AVD4010020209446-5

Bijlagen

3

Datum 31 juli 2020

Betreft Beslissing Wijziging projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e

Op 23 juli 2020 hebben wij uw wijziging op een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5. 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 31 augustus 2020 tot en met 15 maart 2025.

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 28 juli 2020. Wij hebben de DEC om aanvullend advies gevraagd over de dieraantallen waarop de ethische afweging was gebaseerd, en een onderbouwing van de rechtvaardiging voor positief advies over deze wijziging. Op 29 juli 2020 hebben wij het aanvullend advies van de DEC ontvangen. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 28 juli 2020 en 31 juli 2020 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op een kleine aanpassing in de NTS. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Datum:
31 juli 2020
Aanvraagnummer:
AVD4010020209446-5

Overwegingen

Wij kunnen ons niet geheel vinden in de inhoud van het advies van de DEC. In aanvulling op het DEC-advies stelt de CCD voorwaarden. De voorwaarden staan in de vergunning beschreven en zijn hieronder toegelicht. Ten aanzien van de overige onderdelen, nemen wij het advies van de DEC over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. zie eerdere beschikking

Aanvullende opmerkingen

Wij hebben u verzocht nog een wijziging in de NTS door te voeren. Omdat dit de ethische afweging niet in de weg staat en gezien de urgentie van deze wijziging, ontvangt u deze vergunning voordat deze wijziging in NTS daadwerkelijk is doorgevoerd. Uw aangepaste NTS dient uiterlijk 7 augustus 2020 te zijn ingediend bij de CCD.

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.

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:

31 juli 2020

Aanvraagnummer:

AVD4010020209446-5

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

i.o.

10.2.e en 10.2.g

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: Stichting Wageningen Research

Adres: Postbus 59

Postcode en plaats: 6700 AW WAGENINGEN

Deelnemersnummer: 40100

deze projectvergunning voor het tijdvak 31 augustus 2020 tot en met 15 maart 2025, voor het project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5, na advies van dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker. Voor de uitvoering van het project en voor de overeenstemming ervan met de verleende projectvergunning is Senior Onderzoeker verantwoordelijk.

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

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 23 juli 2020
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - 3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 23 juli 2020;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 28 juli 2020;
Aanvullend advies, zoals ontvangen op 29 juli 2020
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 29 juli 2020.

Aanvraagnummer:
AVD4010020209446-5

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	300	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	220	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	88	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	88	100,0% Matig
3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19			
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	400	100,0% Matig
	Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	160	100,0% Matig
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	160	100,0% Matig
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	400 / 1920	100,0% Matig

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.
- 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:

AVD4010020209446-5

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 onvereenigbaar 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:

AVD4010020209446-5

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

Einde van een dierproef

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

Volgens artikel 13b 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.

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: dec@wur.nl
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446-5
Datum: maandag 3 augustus 2020 12:35:22

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 23-07-2020 hebben wij een wijziging op een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446-5.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op een kleine aanpassing in de NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 31-7-2020.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. Er is op heldere wijze weergegeven welke vraag gesteld is aan de aanvrager. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen. De CCD had het wel op prijs gesteld als u specifiek iets benoemd had van uw visie over de toegevoegde dieren, en de ethische afweging ook gemaakt had over de extra dieren, het betreft hier immers een afweging die gemaakt moet worden over de wijziging.

Wij danken u voor de snelle afhandeling van deze spoed-aanvraag.

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

10.2.e

Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Aanhouden AVD4010020209446-5

55

Bij deze, de aangepaste NTS

From: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Sent: vrijdag 31 juli 2020 11:02
To: 'info@zbo-ccd.nl' <info@zbo-ccd.nl>; Vergunningenloket <vergunningen@wur.nl>
Cc: 10.2.e
Subject: RE: Aanhouden AVD4010020209446-5

51

Geachte 10.2.e
Dank voor het toesturen van de aangepaste NTS. De CCD heeft uw aanvraag besproken en is voornemens om uw wijzigingsaanvraag te vergunnen, op voorwaarde dat u in uw NTS de reden van deze wijziging vermeldt. Het gaat om een grote toename van het aantal dieren, en voor de transparantie naar het publiek zou dit inzichtelijk moeten zijn.

Gezien de spoedprocedure zal ik u later vandaag de vergunning toesturen, erop vertrouwend dat uw aangepaste NTS uiterlijk 7 augustus bij ons wordt ingediend.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens:
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

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

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: dinsdag 28 juli 2020 15:36
Aan: vergunningen@wur.nl
CC: 10.2.e
Onderwerp: Aanhouden AVD4010020209446-5

33

Geachte 10.2.e

Op 23-07-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446-5. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

In de NTS lijkt het een wijziging te betreffen van een toename van 1920 dieren. Kunt u dit aanpassen, zodat helder is

wat de wijziging inhoudt?

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

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Mocht u vragen hebben, 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

HTML Disclaimer Title

Tekst aangepast Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, 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. <

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.

Format
Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
1.2	Looptijd van het project	16-3-2020-15-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieuw coronavirus, vaccins, infectie, diermodel, medicijnen

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 Projectbeschrijving

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftecijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk mogelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreidt het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rondt 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in dieren of mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette dieren of mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer dieren of mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 220 + 400 + 1520 Fretten: 248 Varkens: 248 Nertsen: 248 Katten: 108</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De mate van ongerief wordt ingeschat op matig. Ondanks dat het een nieuw virus is en de gevolgen voor een dier niet te voorspellen zijn, wordt, op basis van ervaringen met het SARS virus, ervan uit gegaan dat de dieren niet ernstig ziek zullen worden. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden geëuthanaseerd om vervolgens de organen te onderzoeken. |

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. | Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diersmodellen worden gedaan. Experimenten in katten worden gedaan om te bepalen of zij van het virus ziek kunnen worden en of zij het virus kunnen verspreiden. Indien dit het geval is kunnen er ook vaccins voor katten in katten worden getest.
De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorgerekend worden per experiment. |

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

Er zijn zes verschillende diersoorten genoemd, waarvan een of twee meest geschikte modellen worden gekozen om medicijnen voor mensen te testen. De keuze van deze zes diersoorten (muis, hamster, fret, varken, nerts en kat) is gebaseerd op berichten van zieke dieren, eerder onderzoek naar ziekteverschijnselen bij dieren en op vergelijkbare eigenschappen van mens en dier. **Recent onderzoek laat zien dat hamsters na besmetting ziek worden en symptomen krijgen die vergelijkbaar zijn met een gematigde vorm van Covid-19 bij de mens. Het maakt de hamster geschikt voor het testen van vaccins en antivirale medicijnen.**

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

Alle dieren worden dagelijks onderzocht om de gezondheidstoestand te bepalen. De dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Als een dier onverwacht ernstig ziek wordt, worden vooraf gedefinieerde humane eindpunten toegepast en dit dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum _____

Beoordeling achteraf _____

Van: Info-zbo
Aan: Info-zbo; "vergunningen@wur.nl"
Cc: 10.2.e
Onderwerp: NTS 4010020209446-5
Datum: maandag 10 augustus 2020 15:08:28

57

Geachte 10.2.e ,
Dank voor het toesturen van de aangepaste NTS van aanvraag AVD4010020209446-5. Deze NTS zal binnenkort op onze website gepubliceerd worden.
Met vriendelijke groet,
10.2.e
Namens:
Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

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

Van: Info-zbo

Verzonden: vrijdag 31 juli 2020 15:29

Aan: 'vergunningen@wur.nl'

CC: 10.2.e

Onderwerp: Beschikking 4010020209446-5

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

52

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diersmodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
1.2	Looptijd van het project	16-3-2020-15-3-2025
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Nieuw coronavirus, vaccins, infectie, diersmodel, medicijnen

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 diersproeven

3 Projectbeschrijving

<p>3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftcijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk mogelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreidt het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rond 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben.</p> <p>Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in dieren of mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette dieren of mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer dieren of mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 220 + 400 + 1520 Fretten: 248 Varkens: 248 Nertsen: 248 Katten: 108</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>

- | | | |
|-----|---|---|
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | De mate van ongerief wordt ingeschat op matig. Ondanks dat het een nieuw virus is en de gevolgen voor een dier niet te voorspellen zijn, wordt, op basis van ervaringen met het SARS virus, ervan uit gegaan dat de dieren niet ernstig ziek zullen worden. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | De dieren worden geëuthanaseerd om vervolgens de organen te onderzoeken. |

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. | Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest. |
| 4.2 | Vermindering
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. | Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diermodellen worden gedaan. Experimenten in katten worden gedaan om te bepalen of zij van het virus ziek kunnen worden en of zij het virus kunnen verspreiden. Indien dit het geval is kunnen er ook vaccins voor katten in katten worden getest.
De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorgerekend worden per experiment. |

- 4.3 **Verfijning**
 Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Er zijn zes verschillende diersoorten genoemd, waarvan een of twee meest geschikte modellen worden gekozen om medicijnen voor mensen te testen. De keuze van deze zes diersoorten (muis, hamster, fret, varken, nerts en kat) is gebaseerd op berichten van zieke dieren, eerder onderzoek naar ziekteverschijnselen bij dieren en op vergelijkbare eigenschappen van mens en dier. **Recent onderzoek laat zien dat hamsters na besmetting ziek worden en symptomen krijgen die vergelijkbaar zijn met een gematigde vorm van Covid-19 bij de mens. Het maakt de hamster geschikt voor het testen van vaccins en antivirale medicijnen.**
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- Alle dieren worden dagelijks onderzocht om de gezondheidstoestand te bepalen. De dieren worden in groepen gehuisvest met kooiverrijking. Als een dier onverwacht ernstig ziek wordt, worden vooraf gedefinieerde humane eindpunten toegepast en dit dier geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 17 augustus 2020

Beoordeling achteraf | Nee

Andere opmerkingen | Nee