

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: woensdag 1 november 2017 15:39
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

18

Categorieën: 10.2.e (DEC)

Beste 10.2.e

Zoals de correspondentie met de aanvrager in het advies beschreven, is het wat onduidelijk. De datum 17-10-2017 staat abusievelijk vermeld. Hieronder een beschrijving die hoop ik het verloop verheldert.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

- 27-09-2017 (uitsturen vragen), 09-10-2017 (reactie aanvrager ontvangen), 13-10-2017 (uitsturen reactie naar aanvrager), 17-10-2017 (vervalt) en 27-10-2017 (antwoord van de aanvrager ontvangen)

From: 10.2.e [mailto:10.2.e@rvo.nl] **On Behalf Of** Info-zbo
Sent: woensdag 1 november 2017 14:43
To: 10.2.e
Subject: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

17

Beste 10.2.e

Ik heb het DEC advies omtrent aanvraag AVD 10.2.g 20173724 in goede orde ontvangen. Het is mij echter niet helemaal duidelijk wanneer er nou precies correspondentie tussen de DEC en de aanvrager is geweest. Ik zie wel een aantal data op het advies staan, maar ik weet niet op welke data vragen zijn verstuurd, en op welke data de antwoorden zijn ontvangen. Dit met betrekking op het stilzetten van de klok voor de 40 dagen termijn om een aanvraag te behandelen. Zou jij dit kunnen achterhalen?

Alvast bedankt.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Bezuidenhoutseweg 73 | 2500 EK | Den Haag
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

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

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 17 oktober 2017 16:48
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

15

Geachte CCD,

Deze e-mail is in goede orde ontvangen en het project is door onze DEC al besproken. Een DEC advies wordt momenteel geschreven. Wel merk ik als secretaris op dat alle documenten als niet versleuteld zijn opgestuurd.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

10.2.e

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

Sent: dinsdag 17 oktober 2017 15:13

To: 10.2.e

Subject: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

11

Geachte leden van 10.2.g

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Canine Vaccine Development" en aanvraagnummer: AVD 10.2.g 20173724.

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 de beveiligde verbinding.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 17-10-2017, 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 kan de termijn worden opgeschort. U dient de CCD zo spoedig mogelijk op de hoogte te stellen van deze opschorting. Zodra de opschortende termijn is beëindigd, stelt u de CCD hiervan onverwijld op de hoogte. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt.

Met vriendelijke groeten,

CCD

De Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl) stimuleert Duurzaam, Agrarisch, Innovatief en Internationaal ondernemen.

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

Van: 10.2.e namens Info-zbo
Verzonden: woensdag 1 november 2017 15:45
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20173724

Beste 10.2.g

Bedankt! Ik heb de data verwerkt.

Groeten 10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
 Bezuidenhoutseweg 73 | 2500 EK | Den Haag
 Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

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

Van: 10.2.e [mailto:10.2.e]
Verzonden: woensdag 1 november 2017 15:39
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20173724

18

Beste 10.2.e

Zoals de correspondentie met de aanvrager in het advies beschreven, is het wat onduidelijk. De datum 17-10-2017 staat abusievelijk vermeld. Hieronder een beschrijving die hoop ik het verloop verhelderd.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

- 27-09-2017 (uitsturen vragen), 09-10-2017 (reactie aanvrager ontvangen) , 13-10-2017(uitsturen reactie naar aanvrager), 17-10-2017 (vervalt) en 27-10-2017 (antwoord van de aanvrager ontvangen)

From: 10.2.e [mailto:10.2.e] On Behalf Of Info-zbo
Sent: woensdag 1 november 2017 14:43
To: 10.2.e
Subject: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20173724

17

Beste 10.2.g

Ik heb het DEC advies omtrent aanvraag AVD 10.2.g 20173724 in goede orde ontvangen. Het is mij echter niet helemaal duidelijk wanneer er nou precies correspondentie tussen de DEC en de aanvrager is geweest. Ik zie wel een aantal data op het advies staan, maar ik weet niet op welke data vragen zijn verstuurd, en op welke data de antwoorden zijn ontvangen. Dit met betrekking op het stilzetten van de klok voor de 40 dagen termijn om een aanvraag te behandelen. Zou jij dit kunnen achterhalen?

Alvast bedankt.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....

Bezuidenhoutseweg 73 | 2500 EK | Den Haag
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e [mailto:10.2.e]
Verzonden: dinsdag 17 oktober 2017 16:48

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

15

Geachte CCD,

Deze e-mail is in goede orde ontvangen en het project is door onze DEC al besproken. Een DEC advies wordt momenteel geschreven. Wel merk ik als secretaris op dat alle documenten als niet versleuteld zijn opgestuurd. Met vriendelijke groet,

10.2.e

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

Sent: dinsdag 17 oktober 2017 15:13

To: 10.2.e

Subject: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

11

Geachte leden van 10.2.g

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Canine Vaccine Development" en aanvraagnummer: AVD 10.2.g 20173724.

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 de beveiligde verbinding.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 17-10-2017, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommekeer per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager kan de termijn worden opgeschort. U dient de CCD zo spoedig mogelijk op de hoogte te stellen van deze opschorting. Zodra de opschortende termijn is beëindigd, stelt u de CCD hiervan onverwijld op de hoogte. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt.

Met vriendelijke groeten,

CCD

De Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl) stimuleert Duurzaam, Agrarisch, Innovatief en Internationaal ondernemen.

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.



Advies aan CCD

B

Datum 15 december 2017

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20173724

Instelling: 10.2.g
Onderzoeker: 10.2.e
Project: Canine Vaccine Development
Aanvraagnummer: AVD20173724
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translatieel of toegepast onderzoek
Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

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

Proces	<p>De aanvraag is inclusief DEC advies ontvangen. De volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:</p> <ol style="list-style-type: none">1) In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u het gebruik van hamsters. Voor registratie van wat wij vergunnen, willen wij graag weten of dit Syrische goudhamsters betreft. Kunt u dit bevestigen?2) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal benodigde muizen en cavia's niet volledig onderbouwd. U beschrijft 15 vaccine batches x 10 muizen = 150 dieren (u noemt 200 dieren). U beschrijft 12 vaccine batches x 8 cavia's = 96 dieren (u noemt 100 dieren). Graag deze aantallen nader onderbouwen of naar beneden bijstellen.3) In bijlage 3.4.4.4 is het aantal benodigde muizen, kippen en konijnen niet volledig onderbouwd. U beschrijft dat het aantal safety trials in 5 jaar 2 per diersoort kan zijn, met een gemiddelde groepsgrootte van 10-40 dieren per experiment. Dit zou op een maximum van 80 dieren in 5 jaar uitkomen. Graag deze aantallen nader onderbouwen of bijstellen.4) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal hamsters met matig/ernstig ongerief niet exact in te schatten, omdat het aantal hamsters niet is opgesplitst voor de verschillende pathogenen. Kunt u aangeven hoeveel hamsters gebruikt zullen worden voor de 10.1.c test, aangezien de hamsters voor deze test een afwijkende ongeriefsinschatting hebben van de overige pathogenen.5) 10.1.c
---------------	--

10.1 c In de wetgeving staat dat (artikel 10, lid 1) het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt die in de wetgeving van de EU is erkend. Kunt u aangeven of er in de Europese Pharmacopee uitzonderingen beschreven worden wanneer de in vivo test noodzakelijk/acceptabel is?
Wanneer dit het geval is, ontvangen wij ook graag deze EP.

10.1 c



Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Efficacy studies in dogs				
	Honden (Canis familiaris)	Beagle	600	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy				
	Muizen (Mus musculus)		200	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters (Mesocricetus auratus)		600	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Cavia's (Cavia porcellus)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4.3 Safety studies in dogs				
	Honden (Canis familiaris)	Beagle	400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4.4 Safety studies in non-target animals				
	Muizen (Mus musculus)		90	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Konijnen (Oryctolagus cuniculus)		90	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Kippen		90	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten (Felis catus)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Fretten (Mustela putorius furo)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Andere roofdieren (andere Carnivora)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.3:

- Er is sprake van hergebruik. Dit gaat volgens wat wettelijk is toegestaan.
- De aanvrager geeft aan dat de dieren pijn ondervinden zonder dat adequate pijnstilling wordt gegeven. Aanvrager geeft wel aan dat pijnbestrijding gegeven zal worden in overleg met dierenarts en study director, wanneer het niet met de testresultaten interfereert.

- 10.1.c

- 11.1

- 10.1.c

11.1

Bijlage 3.4.4.2:

- De aanvrager geeft aan dat de dieren pijn ondervinden zonder dat adequate pijnstilling wordt gegeven. Aanvrager geeft wel aan dat pijnbestrijding gegeven zal worden in overleg met dierenarts en study director, wanneer het niet met de testresultaten interfereert.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Efficacy studies in dogs / Honden (*Canis familiaris*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy / Muizen (*Mus musculus*): Citaat: For mouse, hamster and guinea tests only female animals will be included in studies because of a higher risk of fighting in male animals. Since these experiments last for > 2 weeks it is not acceptable to use males, because they would need to be single housed which is not recommendable since these are social animals. Moreover, aggression/fighting will cause stress, which is known to have effects on the immune system. In these studies the functioning of the immune system is crucial and variation in the immune response caused by external factors should be avoided as much as possible. In addition, using animals of both sexes will increase the variability and, thereby, increase the number of animals needed.
- 3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy / Syrische goudhamsters (*Mesocricetus auratus*): Zie muis.
- 3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy / Cavia's (*Cavia porcellus*): zie muis
- 3.4.4.3 Safety studies in dogs / Honden (*Canis familiaris*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.4 Safety studies in non-target animals / Muizen (*Mus musculus*): Citaat: For mice, rats and rabbits, depending on the age only female animals will be included in studies because of the high risk of fighting in male animals. Since these experiments last for > 2 weeks, it is not acceptable to use males due to the animal welfare implications. Single housing would be required to avoid injury (sometimes fatal or requiring euthanasia) and this is not recommended since these are social animals and it would be contrary to the refinement principles of the 3R's. The sex of the animals to be tested is not specified in the scientific guidance and it is therefore not a regulatory requirement to test safety in both male and female animals.
- 3.4.4.4 Safety studies in non-target animals / Konijnen (*Oryctolagus cuniculus*): zie muis
- 3.4.4.4 Safety studies in non-target animals / Kippen: Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.4 Safety studies in non-target animals / Katten (*Felis catus*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.4 Safety studies in non-target animals / Fretten (*Mustela putorius furo*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

- 3.4.4.4 Safety studies in non-target animals / Andere roofdieren (andere Carnivora): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	10.1.c [Redacted]

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten: 10.1.c [Redacted]</p> <p>De DEC heeft dit aspect uitvoerig besproken en in haar afweging meegenomen. Voor zover bekend bij de DEC zijn er geen andere aspecten in de aanvraag die niet in overeenstemming zijn met andere wet- en regelgeving.</p> <p>10.1.c [Redacted]</p> <p>Ethische afweging van de DEC: Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?</p> <p>Voor het merendeel van de dieren die gebruikt worden in de voorgestelde experimenten leiden de experimenten tot licht ongerief en geen of zeer beperkte aantasting van hun integriteit tijdens het experiment. De vaccins worden toegediend op dezelfde wijze die ook voor honden in de praktijk worden gebruikt. Echter, de challenge testen kunnen heftiger ziekte verschijnselen oproepen dan die welke een dier in de natuurlijke situatie zou vertonen, omdat soms een artificiële route van besmetting moet worden toegepast. Daardoor worden met name de controle dieren ziek met matig tot ernstige aantasting van hun welzijn. 10.1.c [Redacted]</p>
-------------------	--

10.1.c

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

De honden en hun eigenaren hebben baat bij het product omdat honden al vroeg en efficiënt kunnen worden gevaccineerd.

De DEC acht de economische belangen van de aanvrager op zich legitiem en zij leggen zeker enig gewicht in de schaal, maar alleen in combinatie met het maatschappelijk belang van de honden (en hun eigenaren), namelijk voldoende weerstand opbouwen tegen voor de hond ernstige infecties. Daarnaast hebben ander dieren en mensen het belang dat zij niet of veel minder blootgesteld kunnen worden aan het

10.1.c Daarmee acht de DEC het uitvoeren van de voorgestelde experimenten met het gebruik van de beschreven proefdieren gerechtvaardigd.

De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen beschreven in het projectvoorstel "Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins". Volgens de DEC wegen de voordelen voor de samenleving en de aanvrager zwaarder dan de nadelen voor de gebruikte proefdieren. Het project is goed opgezet. Verder is de DEC van mening dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om te kunnen voldoen aan de 3V beginselen en dat de aanvrager ervoor zal zorgen dat het ongerief van de proefdieren zoveel mogelijk beperkt zal worden. Gelet op het bovenstaande is de DEC unaniem van oordeel dat voor het project het gebruik van de proefdieren gerechtvaardigd is.

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

De DEC heeft nog vragen gesteld over:

- achtergrond te testen vaccins,
- strategie development traject
- uitleesparameters,
- handelingen aan de dieren

- 10.1.c

- onderbouwing dieraantallen

- Vervanging

- 10.1.c

- inconsistenties ongeriefclassificatie

- wat wordt bedoeld met batch potency testing en waarom valt dat binnen deze aanvraag?
- gebruik hamsters is bedoeld om de virulentie van 10.1.c te verhogen
- go no go moment bij test in non-target diersoorten
- onderbouwing gebruik non-target diersoorten
- consistentie aanvraag/NTS

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

10.1.c

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is volledig, en goed onderbouwd. De DEC heeft niet aangegeven dat een beoordeling achteraf moet worden toegevoegd.

4 Inhoudelijke beoordeling

<p>Doelstelling Doelstelling</p>	<p>Citaat: The goal of the project is the development of 10.2.g vaccines. The outcome of the project is the licensing of 10.2.g vaccines that 10.2.g in the field of canine healthcare or a successful 10.2.g vaccines.</p> <p>1) As part of 10.2.g vaccines: To generate the efficacy and safety data to be included in marketing authorization applications (registration dossiers) for 10.2.g canine vaccines. The 10.2.g vaccines will have already shown proof of concept (i.e. induction of protection combined with an acceptable safety profile) in the 10.2.g of vaccine development, and the efficacy and safety studies to be undertaken in the current development proposal are needed to fulfil the regulatory requirement. The outcome of the objective is the licensing of 10.2.g vaccines that fulfil important needs in the field.</p> <p>2) As part of 10.2.g vaccine registrations: To generate new efficacy and/or safety data needed to 10.2.g registration dossiers. When 10.2.g are made to active ingredients or 10.2.g efficacy claims need to be 10.2.g to a licensed vaccine or 10.2.g of licensed vaccines (10.1.c) needs to be submitted, current registration dossiers may have to be 10.2.g by 10.2.g of new efficacy and/or safety studies. The outcome of the objective is a successful registration 10.2.g vaccines.</p>
<p>Wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Vaccines are the most effective method for prevention or eradication of diseases. Further 10.2.g of the 10.2.g vaccine 10.2.g will bring safer, more efficacious vaccines, including vaccines against 10.2.g. Also, 10.2.g diseases can be managed more effectively, 10.2.g vaccination 10.2.g when vaccines are developed that can be used 10.2.g or 10.2.g or even in 10.2.g products. In addition, canine vaccines against 10.2.g pathogens like 10.1.c will protect dogs as well as 10.2.g from infection with the pathogens included in the efficacy claims of these vaccines. The prospects are that the new vaccines will further reduce animal suffering and the use of antibiotics, and increase animal welfare and healthcare for dogs.</p>
<p>Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>11.1</p>

Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	Citaat DEC advies: De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en infrastructuur beschikt om de doelstelling van het onderzoek binnen de gevraagde termijn te realiseren. Dit wordt ondersteund door het feit dat de aanvrager al decennia veilig vaccins produceert.
---	---

3V's

Vervanging	
	3.4.4.1 Efficacy studies in dogs: Citaat: Animals must be used for these studies because there are no suitable alternatives or models for the induction of immunity in a whole organism or for the colonization of living tissues as complex as those found in the whole animal for which these vaccines are intended to induce protection. The use of the target animal is specified in the Ph.Eur monographs or other legislations.
	3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy: Citaat: Animals must be used for these studies because there are no suitable alternatives or models for the induction of immunity in a whole organism or for the colonization of living tissues as complex as those found in the whole animal for which these vaccines are tended to induce protection.
	3.4.4.3 Safety studies in dogs: Citaat: Dogs must be used for these studies in accordance with international regulations. For these safety investigations, the number animals to be used are mostly specified and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities.
	3.4.4.4 Safety studies in non-target animals: Citaat: It is a regulatory requirement that the safety of a vaccine is assessed in non-target species that share the same ecosystem as dogs and may come into contact with the vaccine strain. For these studies, the number of animals used will be the minimum number required to demonstrate a statistical difference between the vaccinates and control groups.

Verminderen	
	<p>3.4.4.1 Efficacy studies in dogs: Citaat: The number of animals used will be reduced wherever possible without endangering the scientific integrity of the work. Study protocols will be designed to combine the collection of data on as many different parameters as possible within a study in order to minimise the total number of animals used. Where possible the same control group will be used for multiple comparisons in order to reduce the number of animals being required. The minimum numbers of animals required in safety and efficacy studies are set out in the respective European Pharmacopoeia monographs and EMA guidelines. In many cases, the number of animals stipulated by the guidelines is small. From earlier vaccine research work, challenge models have been refined and are robust enough to allow the use of the minimal numbers of animals. According to internal procedures, each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and (where applicable) a statistician.</p> <p>Animals will be re-used where possible, keeping animal welfare in mind without endangering the scientific integrity of the work.</p>
	<p>3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy: Citaat: For efficacy studies for some vaccines, the number of animals per group is specified in Ph.Eur monographs and in these instances all measures will be taken to meet the enforced requirements of the regulatory authorities as close as possible. The numbers of animals used will be reduced wherever possible without endangering the scientific integrity of the work. This will be achieved through an on-going evaluation of the observations in each study. The number of animals per study will be substantiated in each study protocol. According to internal procedures, each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician. Also animals will be re-used where possible keeping animal welfare in mind and without endangering the scientific integrity of the work.</p>
	<p>3.4.4.3 Safety studies in dogs: Citaat: If the number of animals required is not specified in the relevant legislation, they will be reduced wherever possible without endangering the scientific integrity of the work. This will be achieved through an on-going evaluation of the observations in each study. The number of animals per study will be detailed in each study protocol. According to internal procedures, each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and (where applicable) a statistician.</p> <p>Animals will be re-used where possible, keeping animal welfare in mind without endangering the scientific integrity of the work.</p>

	<p>3.4.4.4 Safety studies in non-target animals: Citaat: The number of animals used will be the minimum number required to demonstrate a statistical difference between the vaccinates and control groups. According to internal procedures, each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician.</p>
Verfijnen	<p>3.4.4.1 Efficacy studies in dogs: Citaten: Dogs are the target animal, but if there are other 10.1.c species that could be a model for the dog diseases that will be studied these species will be used. Regulations and guidelines determine to a large extent what kind of data must be generated and, to a large extent, this determines what form of models and methods should be employed.</p> <p>The classical method to prove protection of a new vaccine is efficacy in a vaccination-challenge test. However, if immunological correlates of protection (e.g. a serological response) can be used to prove efficacy this will be used rather than challenge tests. When a challenge model is mandated, clearly defined humane endpoints will be applied and staff will be fully trained to recognize animals that are experiencing discomfort. Animals will be closely monitored and frequent checks will be made to ensure that no animal is left suffering.</p> <p>Where challenge efficacy studies are mandated, clearly defined humane endpoints specific to the pathogen will be described and where more virulent challenge viruses, bacteria, or a novel isolate are used the frequency of observation will be increased during any anticipated critical period. Throughout all challenge phases, the welfare of the animals will be monitored by experienced animal technicians under the care of the attending veterinarian. Animals will be euthanised before reaching the humane endpoint when it is clear that continuation would not provide any additional scientific data. Previous in house experience with the diseases to be studied has led to the refinement of the challenge models. In most cases, they are robust enough to allow control groups to be of the minimal number. An ongoing assessment of the challenge models used will be undertaken. We will try to find a correlation between changes in relevant parameters and the (start of) clinical signs. If the results are acceptable for regulatory submission, a validated change in 10.1.c parameter(s) may be implemented so that an earlier scientific endpoint can be reached with fewer clinical signs (and therefore discomfort).</p> <p>In general dogs are always housed socially, but animals may have to be (temporarily) separated due to fighting or because of veterinary concerns. In such cases, the group of dogs will be split up into subgroups to avoid separation of a single dog. Furthermore, to enhance animal</p>

welfare, environmental enrichment is provided to all animals. This will enable dogs to express their species-specific behavioural repertoire. Programs are in place for the housing and caring of animals exposed experimentally to pathogens, with emphasis on management and safety practices for containment (according to the regulations of Biosafety level 1 – 3). An active approach to providing environmental enrichment will be taken. Appropriate bedding and play materials will be provided, and new ideas for improving the general wellbeing of the animals sought. For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least 10.1.c by a certified person, or more frequently as required. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any unexpected event, a clinical examination of the animal will be performed by an experienced animal technician. Few if any adverse reactions are expected in the majority of dogs since the procedures that are being carried out are routine vaccinations, and small volumes 10.1.c of blood will be sampled. These procedures are minimally invasive. Efficacy studies using a challenge model however will require that all animals are exposed to the disease agent. This may result in clear clinical symptoms in unprotected animals. When it is clear that continuation would not provide any additional scientific data, every effort will be made to euthanize them before the humane endpoint is reached. In order to prevent undue stress during a challenge procedure animal may be sedated. Sedation will be carried out using licensed agents and dosing regimens developed under guidance of a veterinary surgeon. Experience has shown that for certain procedures such as 10.1.c Therefore, in certain circumstances, it will be advantageous to both animal welfare and scientific consistency to make the decision to use sedation for certain procedures.

	<p>3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy: Citaten: Regulations and guidelines determine to a large extent what sort of data must be generated and, to a large extent, this determines what form of models and methods can be employed.</p> <p>The classic method to prove protection of a new vaccine is efficacy in a vaccination-challenge test. However, if immunological correlates of protection (e.g. a serological response) can be used to prove efficacy this will be used rather than challenge tests. When a challenge model has to be used, humane end-points will be employed and staff will be fully trained to recognize animals that experience discomfort. Animals will be closely monitored and extra checks will be made to ensure that no animal is left suffering.</p> <p>In general animals are housed socially, but animals might have to be (temporarily) separated because of veterinary concerns. Furthermore, to enhance animal welfare, environmental enrichment is provided to all animals. This will enable animals to express their species-specific behavioural repertoire. Programs are in place for the housing and caring of animals exposed experimentally to pathogens, with emphasis on management and safety practices for containment (according to the regulations of Biosafety level 1 – 3).</p> <p>For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least OUIC by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.</p>
	<p>3.4.4.3 Safety studies in dogs: Citaten: International regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed.</p> <p>In general dogs are housed socially, but animals might have to be (temporarily) separated due to fighting or because of veterinary concerns. In such cases, the group of dogs will be split up into subgroups to avoid separation of a single dog. Furthermore, to enhance animal welfare, environmental enrichment is provided to all animals. This will enable dogs to express their species-specific behavioural repertoire. Programs are in place for the housing and caring of animals exposed experimentally to pathogens, with emphasis on management and safety practices for containment (according to the regulations of Biosafety level 1 – 3).</p>

	<p>3.4.4.4 Safety studies in non-target animals: Citaten: European regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed.</p> <p>In general animals are always housed socially, but male animals might have to be (temporarily) separated due to fighting or because of veterinary concerns. In such cases, however, when possible the group of animals is split up into subgroups to avoid separation of a single animal. When possible female animals will be used instead of male animals to avoid animal suffering due to fighting. Furthermore, to enhance animal welfare, environmental enrichment is provided to all animals. This will enable animals to express their species-specific behavioural repertoire.</p>
<p>3.4.4.1 Efficacy studies in dogs: Voldoende beschreven</p>	
<p>3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy: 11.1 De aanvrager geeft aan 10.1.c dat sommige landen nog niet de in vitro 10.1.c accepteren als vervanging voor de (PhEur) 10.1.c</p>	
<p>3.4.4.3 Safety studies in dogs: 11.1</p>	
<p>3.4.4.4 Safety studies in non-target animals: 11.1</p>	
<p>Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?</p>	<p>Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek.</p>

3.4.4.1 Efficacy studies in dogs: Citaat: The vaccines in development are unique and proprietary to 10.2.g. To show that vaccines are compatible 10.1.c, a number of the safety and efficacy studies done with the individual products have to be repeated with the vaccines administered together according to international regulations and guidelines.

3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy: Citaat: Vaccine candidates will be selected on the basis of scientific knowledge within or outside 10.2.g, but for every vaccine animal studies have to be performed. 10.2.g has a patent department that checks, worldwide, if a vaccine that is being developed is not a copy of a competitor product. The vaccines in development are unique and proprietary to 10.2.g. To show that vaccines are compatible (10.1.c), a number of the safety and efficacy studies done with the individual products has to be repeated with the vaccines administered together according to international regulations and guidelines. In case of in vivo batch potency tests in mice or hamsters this requirement may, apart from the target animal species (dog), also be applicable in the relevant non-target animal species.

3.4.4.3 Safety studies in dogs: Vaccine candidates will be selected on the basis of scientific knowledge within or outside 10.2.g but for every vaccine dog studies have to be performed. 10.2.g has a patent department that checks, worldwide, if a vaccine that is being developed is not a copy of a patented competitor product.

Citaat: To show that vaccines are compatible 10.1.c a number of the safety and efficacy studies done with the individual products has to be repeated with the vaccines administered together according to international regulations and guidelines.

3.4.4.4 Safety studies in non-target animals: Citaat: Vaccine candidates will be selected on the basis of scientific knowledge within or outside 10.2.g, but for every vaccine animal studies have to be performed. 10.2.g has a patent department that checks, worldwide, if a vaccine that is being developed is not a copy of a competitor product. Therefore, the vaccines in development are unique and proprietary to 10.2.g.

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

3.4.4.1 Efficacy studies in dogs: Citaat: Animals may be re-used if they have only experienced mild or moderate discomfort in the preceding experiment, the subsequent study will not exceed moderate, and if veterinarian confirmation of fitness has been given. Re-use will be according to Directive 2010/63/EU, Article 16. In addition, the immunological status should be acceptable for the scientific purpose of the study.

3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy:

3.4.4.3 Safety studies in dogs: Animals may be re-used if they have only experienced mild or moderate discomfort in the preceding experiment and if veterinarian confirmation of fitness has been given. Re-use will be according to Directive 2010/63/EU, Article 16. In addition, the immunological status should be acceptable for the scientific purpose of the study.

3.4.4.4 Safety studies in non-target animals:

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Efficacy studies in dogs	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 Safety studies in dogs	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.4 Safety studies in non-target animals	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1 Efficacy studies in dogs	HEP: 10%	De criteria zijn beschreven voor elk challenge model afzonderlijk. Zie pagina 9-11 van bijlage 3.4.4.1.
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: 8,0% Ernstig 20,0% Matig 72,0% Licht	<p>Citaat: For studies without challenge, discomfort will be mild. For vaccination challenge studies, the type and severity of the clinical signs are depending on the type of challenge. Similar to natural field infections they may cause mild to severe pain, distress and suffering. Vaccination is expected to reduce the level of discomfort after challenge, but the non-vaccinated control group will experience the symptoms of the natural infection.</p> <p>De inschatting is gebaseerd op de ervaring van de laatste 3 jaar.</p>
3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy	HEP: Voor Leptospira max 10%, voor rabies max 5%	<p>Citaat: Therefore, pathogen specific humane endpoints are formulated. These contain information about the clinical signs that can be expected and describe when a humane endpoint has been reached for (a combination of) the respective clinical signs. In case it is difficult to reach a decision based on the pre-defined criteria for an endpoint the designated veterinarian is empowered to decide that a humane endpoint is applied/reached. General humane endpoints are described in an SOP. These endpoints are applicable to all animals, irrespectively of the type of experiment. Examples of situations where this is applicable:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> The animal experiences more than minor additional discomfort as a consequence of conditions resulting in long term or non-reversible inability to eat and or drink autonomously, fast or long lasting loss of weight, diseases or conditions that cause severe pain, suffering or discomfort such as bone fractures, force unnatural positioning and / or movements, open wounds or abscesses. <input type="checkbox"/> Scientific endpoints: The target of the study reached / all planned samplings have been performed. <input type="checkbox"/> Reliable and useful) results cannot be reached for reasons unrelated to the study.

Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 5,0% Ernstig 40,0% Matig 55,0% Licht	
Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	Ongerief: 10,0% Ernstig 30,0% Matig 60,0% Licht	
Cavia's (<i>Cavia porcellus</i>)	Ongerief: Licht	
3.4.4.3 Safety studies in dogs	HEP: Worden niet verwacht	
Honden (<i>Canis familiaris</i>)	Ongerief: Licht	
3.4.4.4 Safety studies in non-target animals	HEP: Worden niet verwacht	
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: Licht	
Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Ongerief: Licht	
Kippen	Ongerief: Licht	
Katten (<i>Felis catus</i>)	Ongerief: Licht	
Fretten (<i>Mustela putorius furo</i>)	Ongerief: Licht	

Andere roofdieren (andere Carnivora)	Ongerief:	
	Licht	

De humane eindpunten zijn vrij algemeen beschreven. De aanvrager verwijst naar SOPs die pathogeen-specifieke humane eindpunten beschrijven. Van deze aanvrager zijn vaker (voorbeelden van) zulke SOPs opgevraagd, welke zeer uitgebreid zijn. Omdat bekend is van deze aanvrager dat deze SOPs uitgebreid zijn, is hier nu niet nader om gevraagd.

Opmerkingen over de dierproeven

Naam proef	Opmerkingen
3.4.4.1 Efficacy studies in dogs	
3.4.4.2 Studies in non-target animals to determine efficacy	Voor hamster 10.1.c test geldt: ongerief 10% ernstig, 30% matig, 60% licht; voor overige proeven: 10% ernstig, 60% matig, 30% licht
3.4.4.3 Safety studies in dogs	
3.4.4.4 Safety studies in non-target animals	

5 Samenvatting

De dieraantallen zijn vrij grof berekend. Er is wel beschreven hoeveel tests zullen worden uitgevoerd en hoeveel dieren per test nodig zijn. Deze aantallen zijn soms lager dan de maximale aantallen (honden, hamsters), en soms naar boven (muis, cavia in bijlage 3.4.4.2 en muis, konijn, kip in bijlage 3.4.4.4). Aanvrager is gevraagd voor deze dieren de aangevraagde aantallen te onderbouwen, aangezien deze aantallen niet onderbouwd zijn.

In bijlage 3.4.4.2 is het aantal hamsters met matig/ernstig ongerief niet exact in te schatten, omdat het aantal hamsters niet is opgesplitst voor de verschillende pathogenen. De aanvrager is gevraagd dit alsnog te doen.

De humane eindpunten zijn vrij algemeen beschreven. De aanvrager verwijst naar SOPs die pathogeen-specifieke humane eindpunten beschrijven. Van deze aanvrager zijn vaker (voorbeelden van) zulke SOPs opgevraagd, welke zeer uitgebreid zijn. Omdat dit bekend is van deze aanvrager is hier nu niet nader om gevraagd.

De aanvrager geeft voor de 10.1.c voor 10.1.c aan "dat

sommige landen nog niet de 10.1.c accepteren als vervanging voor de 10.1.c." De Europese Pharmacopee staat uitdrukkelijk een in vitro test toe ter vervanging van de 10.1.c. Het is niet duidelijk of er in de Europese Pharmacopee uitzonderingen bestaan wanneer de 10.1.c nog uitgevoerd mag worden. De aanvrager is hier nog naar gevraagd.

Voor de meeste diersoorten zullen zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt worden. Alleen voor muizen, cavia's, hamsters en konijnen zullen alleen vrouwelijke dieren gebruikt worden in verband met vechten door de dieren, waardoor individuele huisvesting van mannelijke dieren nodig kan blijken. Dit is niet compatibel met Verfijning van de dierproeven. Ook levert vechten van de dieren stress op, waarvan bekend is dat het effecten op het immuunsysteem heeft. Omdat in deze studies het functioneren van het immuunsysteem cruciaal is en variatie hierin door externe factoren zoveel mogelijk vermeden zou moeten worden, wordt gekozen voor het gebruik van alleen vrouwelijke dieren.

11.1

De aanvrager laat duidelijk zien veel aandacht te hebben voor mogelijk hergebruik en herplaatsing van dieren. Bij hergebruik wordt rekening gehouden met wat wettelijk is toegestaan.

In bijlagen 3.4.4.1 en 3.4.4.3 geeft de aanvrager dat de dieren pijn kunnen ondervinden zonder dat adequate pijnstilling wordt gegeven. Aanvrager geeft wel aan dat pijnbestrijding gegeven zal worden in overleg met dierenarts en study director, wanneer het niet met de testresultaten interfereert. Hoe vaak dit wel/niet het geval zal zijn is niet benoemd.

In enkele gevallen zal de acclimatisatie periode voor de dieren worden verkort. 11.1

10.1.c

11.1

De DEC heeft hier aandacht aan besteed in haar discussie en heeft dit weergegeven in haar advies.

10.2.g

10.2.g

De aanvrager is dit medegedeeld en gevraagd om de aanvraag hierop aan te passen.

In bijlage 3.4.4.2 worden meerdere soorten challenges beschreven, met voor elke diersoort ander ongerief. Er zou gesproken kunnen worden over splitsen van de bijlage in meerdere bijlagen (voor elke diersoort 1). Echter, in dit geval zal splitsing niet meer informatie opleveren en dit zal de toetsing niet vergemakkelijken.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

11.1

Wegens ernstig ongerief van een deel van de dieren is een beoordeling achteraf vereist.

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2023 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 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.

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

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 18 december 2017 09:55
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: Aanhouden AVD 10.2.g 20173724

21

Geachte 10.2.e

Op 16-10-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Canine Vaccine Development" met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20173724. 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

- 1) In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u het gebruik van hamsters. Voor correcte registratie van wat wij vergunnen, willen wij graag weten of dit Syrische goudhamsters betreft. Kunt u dit bevestigen?
- 2) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal benodigde muizen en cavia's niet volledig onderbouwd. U beschrijft 15 vaccine batches x 10 muizen = 150 dieren (u noemt 200 dieren). U beschrijft 12 vaccine batches x 8 cavia's = 96 dieren (u noemt 100 dieren). Graag deze aantallen nader onderbouwen of naar beneden bijstellen.
- 3) In bijlage 3.4.4.4 is het aantal benodigde muizen, kippen en konijnen niet volledig onderbouwd. U beschrijft dat het aantal safety trials in 5 jaar 2 per diersoort kan zijn, met een gemiddelde groepsgrootte van 10-40 dieren per experiment. Dit zou op een maximum van 80 dieren in 5 jaar uitkomen. Graag deze aantallen nader onderbouwen of bijstellen.
- 4) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal hamsters met matig/ernstig ongerief niet exact in te schatten, omdat het aantal hamsters niet is opgesplitst voor de verschillende pathogenen. Kunt u aangeven hoeveel hamsters gebruikt zullen worden voor de 10.1.c test, aangezien de hamsters voor deze test een afwijkende ongeriefsinschatting hebben van de overige pathogenen.
- 5) U geeft aan dat voor de 10.1.c test voor 10.1.c een in vitro alternatief beschikbaar is. In de wetgeving staat dat (artikel 10, lid 1) het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt die in de wetgeving van de EU is erkend. Kunt u aangeven of er in de Europese Pharmacopee uitzonderingen beschreven worden wanneer de in vivo test noodzakelijk/acceptabel is? Wanneer dit het geval is, ontvangen wij ook graag deze EP.

10.1.c

[Redacted content]

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

Wanneer opsturen?

In principe heeft u 14 dagen de tijd om op deze vragen te reageren. Indien het u lukt uiterlijk donderdag 21 december te reageren, kunnen wij er zeker van zijn dat uw aanvraag inclusief uw antwoorden in de eerstvolgende CCD vergadering van 22 december besproken kan worden. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

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

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 18 december 2017 16:49
Aan: 10.2.e
Onderwerp: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20173724
Categorieën: Dossier: 10.2.e

Geachte 10.2.g

Op 16-10-2017 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Canine Vaccine Development' met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20173724.

Wij hebben de volgende vragen nog gesteld aan de aanvrager:

- 1) In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u het gebruik van hamsters. Voor correcte registratie van wat wij vergunnen, willen wij graag weten of dit Syrische goudhamsters betreft. Kunt u dit bevestigen?
- 2) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal benodigde muizen en cavia's niet volledig onderbouwd. U beschrijft 15 vaccine batches x 10 muizen = 150 dieren (u noemt 200 dieren). U beschrijft 12 vaccine batches x 8 cavia's = 96 dieren (u noemt 100 dieren). Graag deze aantallen nader onderbouwen of naar beneden bijstellen.
- 3) In bijlage 3.4.4.4 is het aantal benodigde muizen, kippen en konijnen niet volledig onderbouwd. U beschrijft dat het aantal safety trials in 5 jaar 2 per diersoort kan zijn, met een gemiddelde groepsgrootte van 10-40 dieren per experiment. Dit zou op een maximum van 80 dieren in 5 jaar uitkomen. Graag deze aantallen nader onderbouwen of bijstellen.
- 4) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal hamsters met matig/ernstig ongerief niet exact in te schatten, omdat het aantal hamsters niet is opgesplitst voor de verschillende pathogenen. Kunt u aangeven hoeveel hamsters gebruikt zullen worden voor de 10.1.c, aangezien de hamsters voor deze test een afwijkende ongeriefsinschatting hebben van de overige pathogenen.
- 5) U geeft aan dat voor de 10.1.c test voor 10.1.c een in vitro alternatief beschikbaar is. In de wetgeving staat dat (artikel 10, lid 1) het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt die in de wetgeving van de EU is erkend. Kunt u aangeven of er in de Europese Pharmacopee uitzonderingen beschreven worden wanneer de in vivo test noodzakelijk/acceptabel is?

Wanneer dit het geval is, ontvangen wij ook graag deze EP.

10.1.c

Indien uw DEC nog aanvullend wil adviseren op één of meerdere van deze vragen, kan dat. Wij verzoeken u dit dan uiterlijk 21 december 2017 te doen.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2 e

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: woensdag 20 december 2017 16:04
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: FW: Aanhouden AVD 10.2.g 20173724 [Confidential]
Categorieën: Dossier: 10.2.e

23

10.2.g

Geachte CCD,

Antwoorden op onderstaande onduidelijkheden zijn zojuist opgestuurd via de beveiligde verbinding. Tevens zijn er een aangepast bijlage 2, 4 en NTS en de EP waar naar werd gevraagd opgestuurd.

Hopende u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Vriendelijke groeten,

10.2.g

From: Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]
Sent: maandag 18 december 2017 9:55
To: 10.2.e
Cc: 10.2.e
Subject: Aanhouden AVD 10.2.g 20173724

21

Geachte 10.2.e

Op 16-10-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Canine Vaccine Development" met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20173724. 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

1) In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u het gebruik van hamsters. Voor correcte registratie van wat wij vergunnen, willen wij graag weten of dit Syrische goudhamsters betreft. Kunt u dit bevestigen?

2) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal benodigde muizen en cavia's niet volledig onderbouwd. U beschrijft 15 vaccine batches x 10 muizen = 150 dieren (u noemt 200 dieren). U beschrijft 12 vaccine batches x 8 cavia's = 96 dieren (u noemt 100 dieren). Graag deze aantallen nader onderbouwen of naar beneden bijstellen.

3) In bijlage 3.4.4.4 is het aantal benodigde muizen, kippen en konijnen niet volledig onderbouwd. U beschrijft dat het aantal safety trials in 5 jaar 2 per diersoort kan zijn, met een gemiddelde groepsgrootte van 10-40 dieren per experiment. Dit zou op een maximum van 80 dieren in 5 jaar uitkomen. Graag deze aantallen nader onderbouwen of bijstellen.

4) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal hamsters met matig/ernstig ongerief niet exact in te schatten, omdat het aantal hamsters niet is opgesplitst voor de verschillende pathogenen. Kunt u aangeven hoeveel hamsters gebruikt zullen worden voor de 10.1.c test, aangezien de hamsters voor deze test een afwijkende ongeriefsinschatting hebben van de overige pathogenen.

5) U geeft aan dat voor de 10.1.c test voor 10.1.c een in vitro alternatief beschikbaar is. In de wetgeving staat dat (artikel 10, lid 1) het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt die in de wetgeving van de EU is erkend. Kunt u aangeven of er in de Europese Pharmacopee uitzonderingen beschreven worden wanneer de in vivo test noodzakelijk/acceptabel is? Wanneer dit het geval is, ontvangen wij ook graag deze EP.

10.1.c

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

Wanneer opsturen?

In principe heeft u 14 dagen de tijd om op deze vragen te reageren. Indien het u lukt uiterlijk donderdag 21 december te reageren, kunnen wij er zeker van zijn dat uw aanvraag inclusief uw antwoorden in de eerstvolgende CCD vergadering van 22 december besproken kan worden. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

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

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Notice: This e-mail message, together with any attachments, contains information of 10.2.g

Direct contact information for affiliates is available at

10.2.g that may be confidential, proprietary copyrighted and/or legally privileged. It is intended solely for the use of the individual or entity named on this message. If you are not the intended recipient, and have received this message in error, please notify us immediately by reply e-mail and then delete it from your system.

Geachte CCD,
 Hierbij reactie op gestelde CCD vragen m.b.t. AVD 10.2.g 20173724.
 Reactie is in rood weergegeven.

Geachte 10.2.e

Op 16-10-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Canine Vaccine Development" met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20173724. 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

1) In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u het gebruik van hamsters. Voor correcte registratie van wat wij vergunnen, willen wij graag weten of dit Syrische goudhamsters betreft. Kunt u dit bevestigen?

In this license we will use the Syrian gold hamster.

2) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal benodigde muizen en cavia's niet volledig onderbouwd. U beschrijft 15 vaccine batches x 10 muizen = 150 dieren (u noemt 200 dieren). U beschrijft 12 vaccine batches x 8 cavia's = 96 dieren (u noemt 100 dieren). Graag deze aantallen nader onderbouwen of naar beneden bijstellen.

These numbers are adjusted to 150 mice and 96 guinea pigs. An adjusted appendix 2 and NTS is attached.

3) In bijlage 3.4.4.4 is het aantal benodigde muizen, kippen en konijnen niet volledig onderbouwd. U beschrijft dat het aantal safety trials in 5 jaar 2 per diersoort kan zijn, met een gemiddelde groepsgrootte van 10-40 dieren per experiment. Dit zou op een maximum van 80 dieren in 5 jaar uitkomen. Graag deze aantallen nader onderbouwen of bijstellen.

The numbers are adjusted to:

Mouse: 80

Rabbit: 80

Chickens: 80

Cats: 50

Ferrets: 50

Mink: 50

An adjusted appendix 4 and NTS is attached.

4) In bijlage 3.4.4.2 is het aantal hamsters met matig/ernstig ongerief niet exact in te schatten, omdat het aantal hamsters niet is opgesplitst voor de verschillende pathogenen. Kunt u aangeven hoeveel hamsters gebruikt zullen worden voor de 10.1.c test, aangezien de hamsters voor deze test een afwijkende ongeriefsinschatting hebben van de overige pathogenen.

10.1.c

10.1.c

We estimate that max 100 hamsters will be used for the 10.1.c test.

5) U geeft aan dat voor de 10.1.c test voor 10.1.c een in vitro alternatief beschikbaar is. In de wetgeving staat dat (artikel 10, lid 1) het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt die in de wetgeving van de EU is erkend. Kunt u aangeven of er in de Europese Pharmacopee uitzonderingen beschreven worden wanneer de in vivo test noodzakelijk/acceptabel is? Wanneer dit het geval is, ontvangen wij ook graag deze EP.

10.1.c

As stated in the monograph for “Canine

10.1.c (see also attachment) it is still permissible to perform a 10.1.c in particular when we are testing a new vaccine in development in order to find a 10.1.c EP is attached.

10.1.c

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.1.c

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2.g

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

10.1 c

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Wanneer opsturen?

In principe heeft u 14 dagen de tijd om op deze vragen te reageren. Indien het u lukt uiterlijk donderdag 21 december te reageren, kunnen wij er zeker van zijn dat uw aanvraag inclusief uw antwoorden in de eerstvolgende CCD vergadering van 22 december besproken kan worden. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

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

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.5
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

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

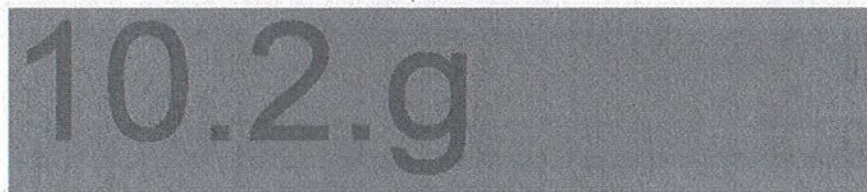


Appendix Description animal procedures

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

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.



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

Serial number	Type of animal procedure
2	Studies in non-target animals to determine efficacy

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

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

For some projects, non-target animals may be used to determine the efficacy of a dog vaccine which can be studied by means of serology or challenge: 10.1.c (mouse), 10.1.c (hamster) and 10.1.c (guinea pigs). The aim of these types of studies is, similar to those in dogs, to show that a vaccine is efficacious against one or more aspects of the relevant disease. Also, efficacy against different serotypes of pathogens may be evaluated. In the development phase of a project efficacy tests in non-target animal species are sometimes used to determine the potency of a vaccine prior to the start of a (large and laborious) study in target animals. This is possible when this in vivo potency test is described in a Pharmacopoeia Europea (Ph Eur) requirement.

For 10.1.c projects it is necessary to 10.1.c challenge strains that do not result in a valid test in dogs (according to Ph Eur Monograph 10.1.c) of these 10.1.c through 10.1.c is needed prior to challenge. For strains of 10.1.c (immediately prior to dog challenge) are needed.

In case challenge has to take place, one or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
- Body temperature (subcutaneous transponder)
- Virus or bacterial shedding or dissemination 10.1.c
- Viraemia or bacteraemia, or 10.1.c
- Post-mortem examination 10.1.c

From a regulatory standpoint animals must be monitored for different time periods following challenge depending on the challenge agent. Nevertheless in a successful challenge study control animals will develop

infection and/or clinical disease well within this time period.

When previously, in the 10.2.g phase of a project, a serological correlate of protection was identified in a non-target animal species an alternative for challenge efficacy studies was provided. In this case serological efficacy studies with new candidate vaccines in a non-target animal species can be done without challenge.

In case of serological efficacy studies without challenge the following parameter will be evaluated:

- Serological response to one or more vaccinations

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

In case challenge has to take place 10.1.c of the following treatments will be employed depending on the characteristics of the disease involved 10.1.c and will be applied in accordance with "handboek proefdierkunde, van Zutphen et al., 2016.

1. Blood sampling 10.1.c
2. Administration of vaccine 10.1.c
3. Infection/challenge 10.1.c
4. Measurement of temperature (by subcutaneous transponder) 10.1.c
5. Weighing 10.1.c
6. Swabbing 10.1.c
7. Euthanasia

The duration of all procedures described above will only be minutes max. The length of the observation period after challenge depends on the incubation period of the disease agent, but is generally 10.1.c To rule out that clinical signs are caused by 10.1.c with 10.1.c may be included in a study.

In case of serological efficacy studies without challenge the following treatments will be employed depending on the characteristics of the disease involved 10.1.c

1. Blood sampling 10.1.c
2. Administration of vaccine 10.1.c

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

For some vaccines, the number of animals to be used is specified in Ph.Eur monographs or national regulations and in these instances all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities while using the minimum possible number of animals.

When animal numbers are not specified, the minimum numbers of animals needed in the groups to give sufficient likelihood of obtaining a statistically significant result by which it can be judged that the treatments have had a real effect are used. In particular, the variance in the groups together with the magnitude of effect will be used in power calculations to achieve 80% power at the 95% confidence level (regarded by regulatory authorities as the standard by which such experiments should be designed).

B. The animals

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

Based on the experience over the last 5 years and the current 10.1.c, the total expected number of animals used is:

Mouse: 150 (per 10.1.c vaccine potency test a minimum of 10 mice are included, total of 15 vaccine batches are expected to be produced during the 5 year period).

Hamster: 600 (per [redacted] challenge strain 6-12 hamsters are included (4 [redacted] strains in total), 14 challenges are expected during the 5 year period).

Guinea pig: 96 (per canine [redacted] vaccine potency test 8 guinea pigs are included, total of 12 vaccine batches are expected to be produced during the 5 year period).

Sex of animals:

For mouse, hamster and guinea tests only female animals will be included in studies because of a higher risk of fighting in male animals. Since these experiments last for ≥ 2 weeks it is not acceptable to use males, because they would need to be single housed which is not recommendable since these are social animals. Moreover, aggression/fighting will cause stress, which is known to have effects on the immune system. In these studies the functioning of the immune system is crucial and variation in the immune response caused by external factors should be avoided as much as possible. In addition, using animals of both sexes will increase the variability and, thereby, increase the number of animals needed.

Age of animals:

The required species and age are usually designated as the most sensitive species or age for the test component in question. [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] If such specific knowledge is not available or no requirements are applicable the most practical choices are made, based on possibilities for purchase and housing conditions or opportunities to re-use animals to contribute to Reduction of the 3 R's.

Origin mouse:

All animals are supplied by licensed commercial suppliers. All purchased animals have an SPF status.

Origin guinea pig:

All animals are supplied by licensed commercial suppliers. All purchased animals have an SPF status.

Origin hamster:

All animals are supplied by licensed commercial suppliers. All purchased animals have an SPF status.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

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

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

No

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

D. Replacement, reduction, refinement

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

Replacement:

Animals must be used for these studies because there are no suitable alternatives or models for the induction of immunity in a whole organism or for the colonization of living tissues as complex as those found in the whole animal for which these vaccines are tended to induce protection.

Reduction:

For efficacy studies for some vaccines, the number of animals per group is specified in Ph.Eur monographs and in these instances all measures will be taken to meet the enforced requirements of the

regulatory authorities as close as possible. The numbers of animals used will be reduced wherever possible without endangering the scientific integrity of the work. This will be achieved through an on-going evaluation of the observations in each study. The number of animals per study will be substantiated in each study protocol. According to internal procedures, each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician. Also animals will be re-used where possible keeping animal welfare in mind and without endangering the scientific integrity of the work.

Refinement:

Regulations and guidelines determine to a large extent what sort of data must be generated and, to a large extent, this determines what form of models and methods can be employed. The classic method to prove protection of a new vaccine is efficacy in a vaccination-challenge test. However, if immunological correlates of protection (e.g. a serological response) can be used to prove efficacy this will be used rather than challenge tests. When a challenge model has to be used, humane end-points will be employed and staff will be fully trained to recognize animals that experience discomfort. Animals will be closely monitored and extra checks will be made to ensure that no animal is left suffering.

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

In general animals are housed socially, but animals might have to be (temporarily) separated because of veterinary concerns. Furthermore, to enhance animal welfare, environmental enrichment is provided to all animals. This will enable animals to express their species-specific behavioural repertoire. Programs are in place for the housing and caring of animals exposed experimentally to pathogens, with emphasis on management and safety practices for containment (according to the regulations of Biosafety level 1 - 3).

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least **10.1.c** by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed.

Pathogen	Animal Category	Test	Discomfort of disease (% of animals)	Duration of Maximum Discomfort
10.1.c	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild (≥30%) Moderate (≤60%) Severe (≤10%)	Max. 1 day
	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild (≥30%) Moderate (≤60%) Severe (≤10%)	Max. 1 day
	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild (≥30%) Moderate (≤60%) Severe (≤10%)	Max. 1 day
	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild (≥60%) Moderate (≤30%) Severe (≤10%)	Max. 1 day
	Mouse 10.1.c gram)	Challenge or serology	Mild (≥55%) Moderate (≤40%) Severe (≤5%)	Max. 1 day
	Guinea pig 10.1.c gram	serology	Mild (100%)	Max 1 day

* Hamster 10.1.c needed in case of 10.1.c strains of 10.1.c

** 10.1.c

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.

Vaccine candidates will be selected on the basis of scientific knowledge within or outside 10.2.g, but for every 10.2.g vaccine animal studies have to be performed. 10.2.g has a patent department that checks, worldwide, if a 10.2.g vaccine that is being developed is not a copy of a competitor product. The vaccines in development are unique and proprietary to 10.2.g. To show that vaccines are compatible 10.1.c, a number of the safety and efficacy studies done with the individual products has to be repeated with the vaccines administered together according to international regulations and guidelines. In case of in vivo batch potency tests in mice or hamsters this requirement may, apart from the target animal species (dog), also be applicable in the relevant non-target animal species.

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.

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.

Insertion of a subcutaneous transponder, blood sampling (in rodents always under general anaesthesia) and vaccine administration will induce only mild discomfort, with the exception of repeated blood sampling that can cause moderate discomfort. For each species blood sampling and other biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures).

10.1.c

The administration of the challenge inoculum will only induce short term mild to moderate discomfort. Depending on the nature of the subsequent infection/disease the discomfort of the challenge can range from moderate to severe. Vaccination will result in a significant reduction of clinical abnormalities after challenge compared to the unvaccinated control group. Animals will be euthanized when it is clear that the clinical picture of the challenge pathogen/disease has been established at which point humane endpoints will be applied (see further under J. Humane endpoints).

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least 10.15 by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed by a veterinarian.

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

In consultation with the veterinarian and study director it will be decided whether to apply adequate veterinary care to alleviate unexpected pain and/or distress 10.16. In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. General humane endpoints are described in SOPs and test specific humane endpoints are given in each study protocol.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Temperature measurement, weighing and taking samples of 10.20 after infection.

Explain why these effects may emerge.

These procedures are part of the study design to monitor the course of the infection model and the health and welfare of the animals.

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

Temperature measurement, weighing and taking samples of 10.16 after infection will induce only mild discomfort, with the exception of repeated 10.16, which is considered to cause moderate discomfort. For each species biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures). The number of samplings will be done in accordance with the respective guidelines or if no requirements are given, the number of samplings is reduced to a minimum number required for a valid evaluation of results.

J. Humane endpoints

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

No > Continue with question K.

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

In potency tests that require challenge with a pathogenic organism, the severity of discomfort is depending on the nature of the pathogen. However, the duration of severe discomfort will be limited due to the application of a humane endpoint. Therefore, pathogen specific humane endpoints are formulated. These contain information about the clinical signs that can be expected and describe when a humane endpoint has been reached for (a combination of) the respective clinical signs.

In case it is difficult to reach a decision based on the pre-defined criteria for an endpoint the designated veterinarian is empowered to decide that a humane endpoint is applied/reached.

General humane endpoints are described in an SOP. These endpoints are applicable to all animals, irrespectively of the type of experiment.

Examples of situations where this is applicable:

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

Indicate the likely incidence.

In this type of challenge experiments, for **10.1.c** $\leq 10\%$ and for **10.1.c** $\leq 5\%$ of the animals is expected to have severe discomfort that could be a cause for euthanasia.

K. Classification of severity of procedures

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

Mild: 51%
Moderate: 42%
Severe: 7%

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

- No
- Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

In challenge studies all animals will be euthanized at the end of the study or when a humane endpoint is reached. **10.1.f**

[Redacted text]

For each animal species methods have been described in an SOP that follows the approved methods as described in the EU directive 2010/63.

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

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

- Yes



Appendix Description animal procedures

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

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.

10.2.g

Serial number	Type of animal procedure
4	Safety studies in non-target animals

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

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

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

For live, **10.1.c** vaccine strains that are shed from the target species after vaccination, it is a regulatory requirement to perform safety experiments in relevant non-target species that share the same environment. These studies are designed to assess any adverse effects that the vaccine strain may have on domestic/wild animals that are likely to come into contact with the vaccinated animal. In the case of dogs, non-target species are often cats, chickens, rodents, rabbits, and may also include other species that are known to be susceptible to the vector and/or pathogen, for example; ferrets **10.1.c**, and mink **10.1.c**. Other non-target species may be requested by the authorities during the licensing procedure. **10.1.c**

Two or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
- Assessment of injection site reactions
- Body temperature (rectal temperature, subcutaneous transponder)
- Body Weight
- Virus or bacterial shedding or dissemination **10.1.c**
- Viraemia or bacteraemia, or **10.1.c**
- Post-mortem examination

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

10.2.g

[redacted] of the following treatments will be employed depending on the characteristics of the disease involved [redacted] and will be applied in accordance with "handboek proefdierkunde, van Zutphen et al.,2016.

1. Application subcutaneous transponder [redacted]
2. Blood sampling [redacted]
3. Administration of vaccine [redacted]
4. [redacted]
5. Weighing [redacted]
6. Swabbing [redacted]
7. Sedation [redacted]
8. Euthanasia

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

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

As the number of non-target animals required are not detailed in the European monographs, the minimum number of vaccinates and controls required for statistical significance are used. This is normally in the region of [redacted]

B. The animals

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

Species to be used are domestic or wild species other than dogs that can come into contact with the vaccine strain. Based on the experience over the last 5 years and the current [redacted], the total expected number of animals used will be:

Mouse: 80
Rabbit: 80
Chickens: 80
Cats: 50
Ferrets: 50
Mink: 50

The number of safety trials needed for all the projects running over a 5 year time period can be 2 per species, with a mean group size from 10-40 per experiment depending on the project. Based on the nature of a vaccine it will be decided which non-target species is needed to perform safety trials.

Sex of animals:

Animals of both sexes will be used, with the exception of mice, rats and rabbits.

For mice, rats and rabbits, depending on the age only female animals will be included in studies because of the high risk of fighting in male animals. Since these experiments last for ≥ 2 weeks, it is not acceptable to use males due to the animal welfare implications. Single housing would be required to avoid injury (sometimes fatal or requiring euthanasia) and this is not recommended since these are social animals and it would be contrary to the refinement principles of the 3R's. The sex of the animals to be tested is not specified in the scientific guidance and it is therefore not a regulatory requirement to test safety in both male and female animals.

Age of animals:

The required species and age is usually designated as the most sensitive species or age for the test component in question. As such, [redacted] if appropriate. For example, cats, rabbits, mink and ferrets from [redacted] of age, rodents and chickens from [redacted] of age.

Origin Rodents:

All animals are supplied by licensed breeding establishments. All purchased animals have an SPF status.

Origin Mouse:

All animals are supplied by licensed breeding establishments. All purchased animals have an SPF status.

Origin chicken:

All animals are supplied by own SPF poultry breeding unit or licensed breeding establishments. All animals have an SPF status.

Origin cat:

All animals are supplied by certified commercial breeders. All purchased animals have an SPF status.

Origin ferrets:

All animals are supplied by certified commercial breeders. All purchased animals have an SPF status.

Origin mink:

All animals are supplied by certified commercial breeders.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

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

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

No

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

D. Replacement, reduction, refinement

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

Replacement:

It is a regulatory requirement that the safety of a **10.1** vaccine is assessed in non-target species that share the same ecosystem as dogs and may come into contact with the vaccine strain. For these studies, the number of animals used will be the minimum number required to demonstrate a statistical difference between the vaccinates and control groups. **10.1c**

Reduction:

The number of animals used will be the minimum number required to demonstrate a statistical difference between the vaccinates and control groups. According to internal procedures, each study protocol will be reviewed by the Animal Welfare Body and a statistician.

Refinement:

European regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed.

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

In general animals are always housed socially, but male animals might have to be (temporarily) separated due to fighting or because of veterinary concerns. In such cases, however, when possible the group of animals is split up into subgroups to avoid separation of a single animal. When possible female animals will be used instead of male animals to avoid animal suffering due to fighting. Furthermore, to

enhance animal welfare, environmental enrichment is provided to all animals. This will enable animals to express their species-specific behavioural repertoire.

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

Few if any adverse reactions are expected in the majority of animals since the procedures that are being carried out are routine vaccinations and small volumes of blood [REDACTED] will be sampled. These procedures are minimally invasive. Consequently the level of severity for the studies will be mild.

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.

Vaccine candidates will be selected on the basis of scientific knowledge within or outside [REDACTED], but for every [REDACTED] vaccine animal studies have to be performed. [REDACTED] has a patent department that checks, worldwide, if a [REDACTED] vaccine that is being developed is not a copy of a competitor product. Therefore, the vaccines in development are unique and proprietary to [REDACTED].

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.

With exception of mink, for which we follow the guidelines of the supplier.

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.

Insertion of a subcutaneous transponder, infrequent blood sampling (when necessary, under sedation)

10.2.g