



**Aanvraagnummer:**

AVD 02020173724

## Weergave wet- en regelgeving

### **Dit project en wijzigingen**

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

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

### **Verzorging**

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

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

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

### **Pijnbestrijding en verdoving**

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

**Aanvraagnummer:**

AVD 10.2.0 20173724

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

**Einde van een dierproef**

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

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

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

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

**Levensloofdossier**

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

**Beoordeling achteraf**

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.

10.2.e

**Van:** 10.2.g  
**Verzonden:** maandag 29 januari 2018 15:55  
**Aan:** Info-zbo  
**Onderwerp:** RE: Beschikking 3724 + DEC

**Categorieën:** 10.2.e

10.2.g

Geachte CCD,

Bedankt voor het toezenden van deze beschikking.  
Kunt u mij vertellen wanneer de NTS van dit project wordt gepubliceerd?

Met vriendelijke groeten,

10.2.g

-----Original Message-----

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** maandag 29 januari 2018 11:42  
**To:** 10.2.g  
**Cc:** 10.2.e  
**Subject:** Beschikking 3724 + DEC

EXTERNAL EMAIL – Use caution with any links or file attachments.

40

Geachte 10.2.e

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

Graag maken wij u erop attent dat vergunningen en andere besluiten van de Centrale Commissie Dierproeven met ingang van 1 september 2017 uitsluitend nog per e-mail zullen worden toegezonden.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens,

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)  
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid [www.ncadierproevenbeleid.nl](http://www.ncadierproevenbeleid.nl)

.....  
Bezuidenhoutseweg 73 | 2594 AC | Den Haag  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....  
T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

Notice: This e-mail message, together with any attachments, contains information of 10.2.g [redacted] Direct contact information for affiliates is available at 10.2.g [redacted] 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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

CCD 18-02-03

Datum 26 januari 2018  
Betreft Notitie afhandeling aanvraag AVD20173724

In de CCD vergadering van 22 december 2017 is aanvraag AVD20173724 besproken.  
In deze aanvraag werden hondpups gebruikt **10.1.c**

**10.2.g** Hoewel dit uit wetenschappelijk en  
dierethisch oogpunt gerechtvaardigd was, leek dit juridisch niet toegestaan vanwege  
**10.2.g**

De CCD heeft het Secretariaat gemandateerd deze aanvraag af te handelen, maar  
heeft aangegeven na overleg met de juristen een terugkoppeling te krijgen over de  
afwikkeling van deze aanvraag.

De jurist verbonden aan het Secretariaat heeft een telefonisch onderhoud gehad met  
een jurist van de aanvragende instelling. Beide waren van mening dat **10.2.g**

Naar aanleiding van dit gesprek is een e-mail verzonden aan de aanvrager waarin het  
volgende is opgenomen:

**10.1.c**

10.1.c [Redacted text block]

De aanvrager heeft hierop gereageerd via een externe jurist. 10.2.g [Redacted text block]

Daarnaast gaf de externe jurist een tekstvoorstel met betrekking tot 10.2.g [Redacted text block]

Op basis van deze reactie van de externe jurist en in overleg met onze juristen, is de aanvraag vergund zonder de eerder vermelde voorwaarde. Wel is een aanvullende opmerking toegevoegd aan de beschikking: 10.1.c [Redacted text block]

Deze notitie is ter informatie.

**From:** [0.2.e]  
**To:** Secretariaat OBDA  
**Subject:** Publicatie NTS 20173724  
**Date:** maandag 5 februari 2018 14:37:03  
**Attachments:** [Publicatie NTS 20173724.pdf](#)

---

Hai [0.2.e]

Zouden jullie NTS 20173724 kunnen publiceren? Beoordelen achteraf: ja.

Groetjes [0.2.e]

**Centrale Commissie Dierproeven** [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

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

**M:** [0.2.e]

**E:** [0.2.e]@rvo.nl

Aanwezig op maandag, dinsdag, woensdag en donderdag

10.2.e

**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Verzonden:** maandag 5 februari 2018 14:52  
**Aan:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

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.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. Dit betrof een nadere beschrijving van een van de diersoorten in bijlage 3.4.4.2, een nadere onderbouwing van de dieraantallen in bijlage 3.4.4.2 en 3.4.4.4, ongeriefsclassificatie in bijlage 3.4.4.2, 10.1.c Bij de beantwoording van de vragen zijn aangepaste bijlage 3.4.4.2 en bijlage 3.4.4.4 gevoegd, en een aangepaste NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De CCD heeft als aanvullende opmerking aan de vergunning toegevoegd

10.1.c

Op 3 januari is de aanvrager in de gelegenheid gesteld om te reageren op de beperkende voorwaarden aan de vergunning. Daar is 16 januari door de aanvrager op gereageerd. Een externe advocaat heeft uiteengezet waarom het juridisch niet acceptabel is een voorwaarde met betrekking tot 10.1.c toe te voegen.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, 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:** maandag 5 februari 2018 15:15  
**Aan:** info@zbo-ccd.nl  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

Geachte mevrouw 10.2.e  
 Bedankt voor deze info maar sinds 1-01-2018 is de heer 10.2.e secretaris van de 10.2.g.  
 Met vriendelijke groet,  
 10.2.e

**From:** info@zbo-ccd.nl [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** maandag 5 februari 2018 14:52  
**To:** 10.2.e  
**Subject:** Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

45

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.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. Dit betrof een nadere beschrijving van een van de diersoorten in bijlage 3.4.4.2, een nadere onderbouwing van de dieraantallen in bijlage 3.4.4.2 en 3.4.4.4, ongeriefscategorie in bijlage 3.4.4.2, 10.1.c

Bij de beantwoording van de vragen zijn aangepaste bijlage 3.4.4.2 en bijlage 3.4.4.4 gevoegd, en een aangepaste NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De CCD heeft als aanvullende opmerking aan de vergunning toegevoegd

10.1.c

Op 3 januari is de aanvrager in de gelegenheid gesteld om te reageren op de beperkende voorwaarden aan de vergunning. Daar is 16 januari door de aanvrager op gereageerd. Een externe advocaat heeft uiteengezet waarom het juridisch niet acceptabel is een voorwaarde met betrekking tot 10.1.c

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

Met vriendelijke groet,  
 Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

.....  
T: 0900 280028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

10.2.e

**Van:** 10.2.e namens Info-zbo  
**Verzonden:** maandag 5 februari 2018 15:18  
**Aan:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

Beste 10.2.g

Excuses! Bedankt voor het mailtje. Ik zal de terugkoppeling naar 10.2.g doorsturen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)


---

**Van:** 10.2.e [mailto:10.2.e]  
**Verzonden:** maandag 5 februari 2018 15:15  
**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

46

Geachte mevrouw 10.2.e  
 Bedankt voor deze info maar sinds 1-01-2018 is de heer 10.2.e secretaris van de 10.2.g.  
 Met vriendelijke groet,

10.2.e

**From:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) [mailto:info@zbo-ccd.nl]  
**Sent:** maandag 5 februari 2018 14:52  
**To:** 10.2.e  
**Subject:** Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 10.2.g 20173724

45

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.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. Dit betrof een nadere beschrijving van een van de diersoorten in bijlage 3.4.4.2, een nadere onderbouwing van de dieraantallen in bijlage 3.4.4.2 en 3.4.4.4, ongeriefscategorie in bijlage 3.4.4.2, 10.1.c

Bij de beantwoording van de vragen zijn aangepaste bijlage 3.4.4.2 en bijlage 3.4.4.4 gevoegd, en een aangepaste NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De CCD heeft als aanvullende opmerking aan de vergunning toegevoegd

10.1.c

Op 3 januari is de aanvrager in de gelegenheid gesteld om te reageren op de beperkende voorwaarden aan de vergunning. Daar is 16 januari door de aanvrager op gereageerd. Een externe advocaat heeft uiteengezet waarom het juridisch niet acceptabel is een voorwaarde met betrekking tot 10.1.c

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

.....  
T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



## Format

### Niet-technische samenvatting

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

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Vaccin, immuniteit, bacterie, virus, hond

## 2 Categorie van het project

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

## 3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- In dit project start de ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins. Hierbij worden studies gedaan met de nieuwe vaccins om aan eisen voor Europese en internationale productregistratie voor nieuwe vaccins te voldoen. Bij vaccin kandidaten kan het gaan om vaccins tegen nieuwe ziekteverwekkers waar nog geen vaccin voor is, verbetering van bestaande vaccins (bv aanpassing aan veranderde ziekteverwekker in het veld, of een vaccin met nog betere bescherming), een verbeterde toedieningsroute, beter oplosmiddel, of combinatie van bestaande vaccins waarmee het aantal vaccinatiemomenten vermindert. Bij ontwikkeling van vaccins voor honden worden ook andere diersoorten ingezet om o.a. benodigde veiligheid te testen of om immuniteitstesten op te zetten in non-target dieren.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Vaccinatie is de meest effectieve methode voor preventie en eliminatie van infectieziekten. Beter werkende vaccins zullen bijdragen aan verdere vermindering van ziektes bij het dier en verbetering van het dierenwelzijn en gezondheid. Vaccineren vermindert het gebruik van antibiotica wat bijdraagt aan het indammen van antibiotica-resistentie. De combinatie van vaccins en/of een meer diervriendelijke toedieningsmethode zullen het aantal vaccinatiemomenten en het daarmee gepaard gaande ongerief verminderen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Honden: 1000  
 Muizen: 230  
 Cavia's: 96  
 Hamster: 600  
 Kippen: 80  
 Fretten: 50  
 Katten: 50  
 Konijnen: 80  
 Nertsen: 50
- De genoemde aantallen dieren zijn gebaseerd op het wettelijk aantal benodigde testen welke staan beschreven in de Europese farmacopee voor de ontwikkeling van vaccins voor honden.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren ondervinden licht ongerief van de entingen en bemonsteringen (bloedafname, rectaaltemperatuur, neusswab, etc.). Bij herhaalde bemonstering voor enkele specifieke procedures wordt het ongerief als matig ingeschaald. Voor het testen van de werkzaamheid van het (kandidaat) vaccin wordt gebruik gemaakt van verplichte infectiestudies waarin gevaccineerde dieren ziekteverwekkers, waartegen het vaccin gericht is, krijgen toegediend. In deze studies moeten er ook, ter vergelijking, een minimaal aantal niet-gevaccineerde dieren deze ziekteverwekkers toegediend krijgen waarbij deze dieren ziek (moeten) worden. Afhankelijk van de ziekteverwekker zullen de ongevaccineerde dieren voor een korte periode licht, matig of in enkele gevallen ernstig ongerief kunnen ondervinden.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Licht: 80%  
 Matig: 16%  
 Ernstig: 4%
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Waar mogelijk (afhankelijk van de uitgevoerde test) worden dieren na beëindiging van een studie opnieuw ingezet of herplaatst. Ernstig zieke dieren of dieren waarbij het welzijn onverwacht is aangetast worden op een humane wijze geëuthanaseerd volgens geaccepteerde en wettelijk toegestane methoden.

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
- Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- De werkzaamheid van een vaccin hangt af van de reactie op het vaccin door het immuunsysteem van het dier en het vermogen van het geactiveerde immuunsysteem om later in de tijd een infectie te overwinnen. Dit is een dermate complex systeem dat er geen betrouwbare vervangende in vitro test voor is.
- Als een immuunrespons (mate van productie van antilichamen) correleert met bescherming, hoeven er geen of minder infectiestudies te worden uitgevoerd. Deze route zal altijd verkend worden bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins.

4.2 **Vermindering**

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

Voordat vaccins worden getest in dieren, worden ze eerst uitvoerig getest in vitro in het laboratorium en alleen de meest veelbelovende vaccinkandidaten zullen worden getest in dieren. Het aantal benodigde dieren tijdens de research fase werd statistisch doorgerekend, om niet te veel dieren in te zetten maar tegelijkertijd wel de zekerheid te hebben dat de gegevens die uit het experiment komen, bruikbaar zijn om conclusies uit te trekken (om zo te voorkomen dat experimenten herhaald moeten worden). Dit werd per studie berekend waar mogelijk op basis van eerdere observaties. Testen die dienen te worden uitgevoerd in de ontwikkelingsfase, zijn vastgelegd in de Europese farmacopoeia of andere regelgeving van overheden met betrekking tot vaccins. Daarnaast worden dieren, indien mogelijk, opnieuw ingezet met in acht neming van dierenwelzijn.

4.3 **Verfijning**

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

Bij vaccinontwikkeling dienen de veiligheid en werkzaamheid van een product te worden aangetoond in het dier waar het vaccin voor bedoeld is (hond). Voor werkzaamheidstesten van sommige vaccins kunnen voor bepaalde vraagstellingen hamsters, muizen of cavia's worden ingezet.

Indien toepassen van veterinaire behandeling (bijv pijnstilling) niet interfereert met het experiment zal adequate veterinaire behandeling worden toegepast. Daarnaast worden er bij alle dierproeven vooraf vastgestelde humane eindpunten gehanteerd om het ongerief en lijden van dieren zo veel mogelijk te beperken.

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

De instelling beschikt over adequate gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van betreffende diersoorten te voorzien en om de procedures efficiënt uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden sociaal (in groepen) gehuisvest en beschikken over afleidingsmateriaal passend bij de diersoort zodat de dieren soort-specifiek gedrag kunnen uitvoeren. Alle biotechnische handelingen en de dagelijkse handelingen voor de huisvesting en de verzorging van de dieren worden gedaan door gediplomeerde en ervaren medewerkers. Voor de controle en monitoring van het dierenwelzijn beschikt de instelling over een Instantie voor Dierenwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende veterinaire zorg altijd beschikbaar is. Ernstig zieke dieren of dieren waarbij het welzijn onverwacht is aangetast worden op een humane wijze geëuthanaseerd volgens geaccepteerde en wettelijk toegestane methoden.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

**Format****Niet-technische samenvatting**

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

**1 Algemene gegevens**

- 1.1 Titel van het project
- 1.2 Looptijd van het project
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5)

**2 Categorie van het project**

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

**3 Projectbeschrijving**

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
-



3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Vaccinatie is de meest effectieve methode voor preventie en eliminatie van infectieziekten. Beter werkende vaccins zullen bijdragen aan verdere vermindering van ziektes bij het dier en verbetering van het dierenwelzijn en gezondheid. Vaccineren vermindert het gebruik van antibiotica wat bijdraagt aan het indammen van antibiotica-resistentie. De combinatie van vaccins en/of een meer diervriendelijke toedieningsmethode zullen het aantal vaccinatiemomenten en het daarmee gepaard gaande ongerief verminderen.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	<p>Honden: 1000          Muizen: 230          Cavia's: 96          Hamster: 600          Kippen: 80          Fretten: 50          Katten: 50          Konijnen: 80          Nertsen: 50</p> <p>De genoemde aantallen dieren zijn gebaseerd op het wettelijk aantal benodigde testen welke staan beschreven in de Europese farmacopee voor de ontwikkeling van vaccins voor honden.</p>
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren ondervinden licht ongerief van de entingen en bemonsteringen (bloedafname, rectaaltemperatuur, neusswab, etc.). Bij herhaalde bemonstering voor enkele specifieke procedures wordt het ongerief als matig ingeschaald. Voor het testen van de werkzaamheid van het (kandidaat) vaccin wordt gebruik gemaakt van verplichte infectiestudies waarin gevaccineerde dieren ziekteverwekkers, waartegen het vaccin gericht is, krijgen toegediend. In deze studies moeten er ook, ter vergelijking, een minimaal aantal niet-gevaccineerde dieren deze ziekteverwekkers toegediend krijgen waarbij deze dieren ziek (moeten) worden. Afhankelijk van de ziekteverwekker zullen de ongevaccineerde dieren voor een korte periode licht, matig of in enkele gevallen ernstig ongerief kunnen ondervinden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Licht: 80%          Matig: 16%          Ernstig: 4%</p>
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Waar mogelijk (afhankelijk van de uitgevoerde test) worden dieren na beëindiging van een studie opnieuw ingezet of herplaatst. Ernstig zieke dieren of dieren waarbij het welzijn onverwacht is aangetast worden op een humane wijze geëuthanaseerd volgens geaccepteerde en wettelijk toegestane methoden.

## 4 Drie V's

4.1 <b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	<p>De werkzaamheid van een vaccin hangt af van de reactie op het vaccin door het immuunsysteem van het dier en het vermogen van het geactiveerde immuunsysteem om later in de tijd een infectie te overwinnen. Dit is een dermate complex systeem dat er geen betrouwbare vervangende in vitro test voor is.</p> <p>Als een immuunrespons (mate van productie van antilichamen) correleert met bescherming, hoeven er geen of minder infectiestudies te worden uitgevoerd. Deze route zal altijd verkend worden bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins.</p>
--	---

**4.2 Vermindering**

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

Voordat vaccins worden getest in dieren, worden ze eerst uitvoerig getest in vitro in het laboratorium en alleen de meest veelbelovende vaccin kandidaten zullen worden getest in dieren. Het aantal benodigde dieren tijdens de research fase werd statistisch doorgerekend, om niet te veel dieren in te zetten maar tegelijkertijd wel de zekerheid te hebben dat de gegevens die uit het experiment komen, bruikbaar zijn om conclusies uit te trekken (om zo te voorkomen dat experimenten herhaald moeten worden). Dit werd per studie berekend waar mogelijk op basis van eerdere observaties. Testen die dienen te worden uitgevoerd in de ontwikkelingsfase, zijn vastgelegd in de Europese farmacopoeia of andere regelgeving van overheden met betrekking tot vaccins. Daarnaast worden dieren, indien mogelijk, opnieuw ingezet met in acht neming van dierenwelzijn.

**4.3 Verfijning**

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

Bij vaccinontwikkeling dienen de veiligheid en werkzaamheid van een product te worden aangetoond in het dier waar het vaccin voor bedoeld is (hond). Voor werkzaamheidstesten van sommige vaccins kunnen voor bepaalde vraagstellingen hamsters, muizen of cavia's worden ingezet.

Indien toepassen van veterinaire behandeling (bijv pijnstilling) niet interfereert met het experiment zal adequate veterinaire behandeling worden toegepast. Daarnaast worden er bij alle dierproeven vooraf vastgestelde humane eindpunten gehanteerd om het ongerief en lijden van dieren zo veel mogelijk te beperken.

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

De instelling beschikt over adequate gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van betreffende diersoorten te voorzien en om de procedures efficiënt uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden sociaal (in groepen) gehuisvest en beschikken over afleidingmateriaal passend bij de diersoort zodat de dieren soort-specifiek gedrag kunnen uitvoeren. Alle biotechnische handelingen en de dagelijkse handelingen voor de huisvesting en de verzorging van de dieren worden gedaan door gediplomeerde en ervaren medewerkers. Voor de controle en monitoring van het dierenwelzijn beschikt de instelling over een Instantie voor Dierenwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende veterinaire zorg altijd beschikbaar is. Ernstig zieke dieren of dieren waarbij het welzijn onverwacht is aangetast worden op een humane wijze geëuthanaseerd volgens geaccepteerde en wettelijk toegestane methoden.

**5 In te vullen door de CCD**

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

**Format****Niet-technische samenvatting**

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

**1 Algemene gegevens**

- 1.1 Titel van het project Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Vaccin, immuniteit, bacterie, virus, hond

**2 Categorie van het project**

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

**3 Projectbeschrijving**

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- In dit project start de ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins. Hierbij worden studies gedaan met de nieuwe vaccins om aan eisen voor Europese en internationale productregistratie voor nieuwe vaccins te voldoen. Bij vaccin kandidaten kan het gaan om vaccins tegen nieuwe ziekteverwekkers waar nog geen vaccin voor is, verbetering van bestaande vaccins (bv aanpassing aan veranderde ziekteverwekker in het veld, of een vaccin met nog betere bescherming), een verbeterde toedieningsroute, beter oplosmiddel, of combinatie van bestaande vaccins waarmee het aantal vaccinatiemomenten vermindert. Bij ontwikkeling van vaccins voor honden worden ook andere diersoorten ingezet om o.a. benodigde veiligheid te testen of om immuniteitstesten op te zetten in non-target dieren.

- |   |   |
|---|---|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Vaccinatie is de meest effectieve methode voor preventie en eliminatie van infectieziekten. Beter werkende vaccins zullen bijdragen aan verdere vermindering van ziektes bij het dier en verbetering van het dierenwelzijn en gezondheid. Vaccineren vermindert het gebruik van antibiotica wat bijdraagt aan het indammen van antibiotica-resistentie. De combinatie van vaccins en/of een meer diervriendelijke toedieningsmethode zullen het aantal vaccinatiemomenten en het daarmee gepaard gaande ongerief verminderen.   |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | <p>Honden: 1000<br/>         Muizen: 290<br/>         Cavia's: 100<br/>         Hamster: 600<br/>         Kippen: 90<br/>         Fretten: 50<br/>         Katten: 50<br/>         Konijnen: 90<br/>         Nertsen: 50</p> <p>De genoemde aantallen dieren zijn gebaseerd op het wettelijk aantal benodigde testen welke staan beschreven in de Europese farmacopee voor de ontwikkeling van vaccins voor honden.</p>   |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | De dieren ondervinden licht ongerief van de entingen en bemonsteringen (bloedafname, rectaaltemperatuur, neusswab, etc.). Bij herhaalde bemonstering voor enkele specifieke procedures wordt het ongerief als matig ingeschaald. Voor het testen van de werkzaamheid van het (kandidaat) vaccin wordt gebruik gemaakt van verplichte infectiestudies waarin gevaccineerde dieren ziekteverwekkers, waartegen het vaccin gericht is, krijgen toegediend. In deze studies moeten er ook, ter vergelijking, een minimaal aantal niet-gevaccineerde dieren deze ziekteverwekkers toegediend krijgen waarbij deze dieren ziek (moeten) worden. Afhankelijk van de ziekteverwekker zullen de ongevacineerde dieren voor een korte periode licht, matig of in enkele gevallen ernstig ongerief kunnen ondervinden. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | <p>Licht: 80%<br/>         Matig: 16%<br/>         Ernstig: 4%</p>  |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | Waar mogelijk (afhankelijk van de uitgevoerde test) worden dieren na beëindiging van een studie opnieuw ingezet of herplaatst. Ernstig zieke dieren of dieren waarbij het welzijn onverwacht is aangetast worden op een humane wijze geëuthanaseerd volgens geaccepteerde en wettelijk toegestane methoden.   |

## 4 Drie V's

- |  |   |
|--|---|
| 4.1 <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. | <p>De werkzaamheid van een vaccin hangt af van de reactie op het vaccin door het immuunsysteem van het dier en het vermogen van het geactiveerde immuunsysteem om later in de tijd een infectie te overwinnen. Dit is een dermate complex systeem dat er geen betrouwbare vervangende in vitro test voor is.</p> <p>Als een immuunrespons (mate van productie van antilichamen) correleert met bescherming, hoeven er geen of minder infectiestudies te worden uitgevoerd. Deze route zal altijd verkend worden bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins.</p> |
|--|---|

4.2 **Vermindering**

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

Voordat vaccins worden getest in dieren, worden ze eerst uitvoerig getest in vitro in het laboratorium en alleen de meest veelbelovende vaccin kandidaten zullen worden getest in dieren. Het aantal benodigde dieren tijdens de research fase werd statistisch doorgerekend, om niet te veel dieren in te zetten maar tegelijkertijd wel de zekerheid te hebben dat de gegevens die uit het experiment komen, bruikbaar zijn om conclusies uit te trekken (om zo te voorkomen dat experimenten herhaald moeten worden). Dit werd per studie berekend waar mogelijk op basis van eerdere observaties. Testen die dienen te worden uitgevoerd in de ontwikkelingsfase, zijn vastgelegd in de Europese farmacopoeia of andere regelgeving van overheden met betrekking tot vaccins. Daarnaast worden dieren, indien mogelijk, opnieuw ingezet met in acht neming van dierenwelzijn.

4.3 **Verfijning**

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

Bij vaccinontwikkeling dienen de veiligheid en werkzaamheid van een product te worden aangetoond in het dier waar het vaccin voor bedoeld is (hond). Voor werkzaamheidstesten van sommige vaccins kunnen voor bepaalde vraagstellingen hamsters, muizen of cavia's worden ingezet.

Indien toepassen van veterinaire behandeling (bijv pijnstilling) niet interfereert met het experiment zal adequate veterinaire behandeling worden toegepast. Daarnaast worden er bij alle dierproeven vooraf vastgestelde humane eindpunten gehanteerd om het ongerief en lijden van dieren zo veel mogelijk te beperken.

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

De instelling beschikt over adequate gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van betreffende diersoorten te voorzien en om de procedures efficiënt uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden sociaal (in groepen) gehuisvest en beschikken over afleidingmateriaal passend bij de diersoort zodat de dieren soort-specifiek gedrag kunnen uitvoeren. Alle biotechnische handelingen en de dagelijkse handelingen voor de huisvesting en de verzorging van de dieren worden gedaan door gediplomeerde en ervaren medewerkers. Voor de controle en monitoring van het dierenwelzijn beschikt de instelling over een Instantie voor Dierenwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende veterinaire zorg altijd beschikbaar is. Ernstig zieke dieren of dieren waarbij het welzijn onverwacht is aangetast worden op een humane wijze geëuthanaseerd volgens geaccepteerde en wettelijk toegestane methoden.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.g</span> <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.g</span> Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.e</span> KvK-nummer Straat en huisnummer Postbus Postcode en plaats <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.g</span> IBAN Tenaamstelling van het rekeningnummer
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	(Titel) Naam en voorletters <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.e</span> Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.e</span> Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres
		<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.

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

(Titel) Naam en voorletters

Dhr.  Mw.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

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

Nee

## 2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

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

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

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

Vul uw vergunde projectnummer AVD 10.2.020173724 in en ga verder met vraag 2.3

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

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

Nee > Ga verder met vraag 3

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

Nee > Ga verder met vraag 3

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

Appendix 1: efficacy studies dogs

Appendix 3: safety studies dogs

Melding: 10.1.c

Rationale: 10.1.c



10.1.c

leidt niet tot een

verhoging van de ongeriefklasse noch tot een verhoging van het aantal dieren - integendeel, in sommige gevallen zelfs tot een reductie van het aantal dieren. De IvD acht 10.1.c daarom geoorloofd.

## 3 Over uw project

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

Startdatum 29 - jan - 2018

Einddatum 01 - jan - 2023

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Canine vaccine development

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

Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins

Naam DEC

Postadres

E-mailadres

10.2.g

10.2.e

#### 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

 Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege

 Wijziging € Lege

- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

 Via een eenmalige incasso

 Na ontvangst van de factuur (zie bijlage Factuurinformatie)

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

#### 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

 Projectvoorstel

 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

 Melding Machtiging

 DEC-Advies

#### 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

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

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

10.2.e

10.2.e

10.2.g

26 - nov - 2018

10.2.e





## 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](http://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
1	Efficacy studies in dogs

*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.

The aim of the work to be carried out under this DAP is to develop canine vaccines that are efficacious in reducing or preventing one or more parameters of the disease caused by the pathogen(s) involved. Efficacy against different pathogen serotypes may also be evaluated. In the absence of a surrogate (serological) marker, the efficacy of a vaccine is tested based on clinical parameters depending on the disease and/or requirements stated in specific Ph.Eur monographs, or other relevant legislation. Dogs that have received the recommended vaccination schedule (10.1.c) and unvaccinated control animals will be challenged after a specific interval. A label claim can only be obtained for those aspects of a disease that are measured in the respective challenge model and for which a statistically significant difference between vaccinates and controls are shown. In general, efficacy of a vaccine has to be demonstrated for each of the vaccination routes and schedules and for each category of target animal (e.g. age, biological status) to substantiate the claims made for the product in the registration dossier. When testing compatibility of vaccines (10.1.c), EU guidelines dictate that in principle for all efficacy claims made for the products protection should be proven by challenge for all components, unless an immunological correlate for protection has been established. The types of studies in the target animal that in general need to be undertaken are the following:

1. Confirmation (10.1.c) (dose-response study); this study is mostly combined with the study under 2
2. Determination of the minimum interval (between completion basic vaccination and challenge) after which protection can be observed (onset of immunity study)
3. Determination of the maximum interval (between completion basic vaccination and challenge) after which protection can be observed (duration of immunity study)
4. Determination of the effect of (10.1.c) on the level of protection (10.1.c) this study may include (10.1.c)

5. Determination of the effect of a single (yearly or two-yearly or three-yearly) re-vaccination, using the desired interval after the basic vaccination(s).
6. In case of more than one vaccination in the basic vaccination schedule: determination of the minimum and maximum interval between the vaccinations

When challenge (administration of disease agent, i.e. pathogen is required, one or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
- Body temperature (rectal temperature, or transponder)
- Virus or bacterial shedding or dissemination (swabbing of [redacted])
- Serological response (amnestic response), viraemia or bacteraemia, or [redacted] (blood sampling)
- Post-mortem examination

If an immunological correlate has been established, the evaluation of the immune response (antibody levels) will suffice (blood sampling) and therefore no challenge will be needed.

From a regulatory standpoint animals must be monitored for differing lengths of time following challenge depending on the challenge pathogen. In a successful challenge study control animals generally develop disease well within the stated time period.

During the development of a vaccine, efficacy studies may be run that include group(s) of dogs vaccinated with [redacted] vaccines. The inclusion of these animals is important for ensuring that any vaccine under development is [redacted]. It allows the vaccine to be properly [redacted] as it [redacted] and provides scientifically [redacted] to support this. Ultimately the data may be published so that veterinarians are able to make informed, scientific, decisions on which vaccines to use in their practice.

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

[redacted] 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], to measure body temperature
2. Blood sampling [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
3. Administration of vaccine [redacted]
4. Challenge [redacted]  
[redacted]
5. Administration of diuretic [redacted] to increase urine production.
6. Cystocentesis: bladder puncture [redacted]  
[redacted]
7. Measurement of rectal temperature [redacted]
8. Weighing [redacted]
9. Swabbing [redacted] measure the presence of viruses, bacteria or antibodies.
10. Sedation [redacted]  
[redacted]
11. Euthanasia

The duration of all procedures described above are expected to be carried out within a matter of minutes. The length of the observation period after challenge depends on the incubation period of the pathogen,

but is generally [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED] one or two small blood samples and/or swabs may be taken. Procedures will be limited and of mild discomfort. If required, antibiotic treatment may be administered on the advice of the attending veterinarian.

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 minimum number of animals that must be used are specified in Ph.Eur monographs or EMA guidance papers. In these instances all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities whilst using the minimum possible number of animals.

When animal numbers are not specified, the minimum number of animals required to give a sufficient likelihood of a statistically significant result will be used. In this way it can be demonstrated that the test vaccine is efficacious in comparison with the control group. 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.

Dogs (Beagles) of both sexes will be used for this type of animal experiment.

Purchase of animals:

Dogs will be derived from SPF breeding facilities or purchased from commercial certified suppliers of laboratory dogs.

Numbers:

Based on the experience over the [REDACTED], the total expected number of dogs is 600. The number of efficacy trials needed for all the projects running over a 5 year time period is 45, with a mean groups size of 8-20 dogs per experiment depending on the project.

Age of animals:

The age of dogs used for vaccine development varies from [REDACTED] old to [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

The table below specifies the discomfort that is predicted for the different pathogens that might be included in development projects over the next 5 years. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Pathogen	Discomfort of disease (% of animals)	Duration of Maximum Discomfort
10.1.c	Mild ( $\geq 93\%$ ) Moderate ( $\leq 7\%$ )	Max. 1 week
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 30\%$ )	Max. 1 week
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 20\%$ ) Severe ( $\leq 10\%$ )	Max. 1 week
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 30\%$ )	Max. 1 week
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 20\%$ ) Severe ( $\leq 10\%$ )	Max. 1 day
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 15\%$ ) Severe ( $\leq 15\%$ )	Max. 1 day
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 15\%$ ) Severe ( $\leq 15\%$ )	Max. 1 day
	Mild ( $\geq 70\%$ ) Moderate ( $\leq 22\%$ ) Severe ( $\leq 8\%$ )	Max. 1 day

\*Pathogens may be given individually or in combination

10.1.c  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**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.

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.

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**

10.2.g

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 intended to induce protection. The use of the target animal is specified in the Ph.Eur monographs or other legislations.

**Reduction:**

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.

Animals will be re-used where possible, keeping animal welfare in mind without endangering the scientific integrity of the work.

**Refinement:**

Dogs are the target animal, but if there are [redacted] 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.

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.

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 [redacted] parameter(s) may be implemented so that an earlier scientific endpoint can be reached with fewer clinical signs (and therefore discomfort).

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

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 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.

## Repetition and duplication

### E. Repetition

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

The 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.

## 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.

Blood sampling, swabbing, rectal temperatures, administration of the vaccine and weighing are procedures which may cause mild to moderate discomfort. Blood sampling and other biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for carrying them out (GLP accredited procedures).

10.1.c

The administration of the challenge inoculum will only induce short term mild to moderate discomfort, but depending on the nature of the subsequent challenge the discomfort of the challenge can range from mild and the absence of any clinical signs 10.1.c, to moderate 10.1.c, and severe 10.1.c. Vaccination is expected to result in a significant reduction of clinical abnormalities after challenge compared to the unvaccinated control group.

Administration of a diuretic will induce only mild discomfort.  
Cystocentesis will result in mild discomfort, but local analgesia may be used if necessary.  
Repeated 10.1.c is considered to cause mild discomfort.

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.

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 10.1.c. Possible options for analgesia: local analgesia, NSAIDs and opioids.

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

10.1.c

10.1.c

[Redacted text block]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Explain why these effects may emerge.

10.2.g



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

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

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 to 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.

To determine the efficacy of a vaccine it is necessary to challenge animals with the pathogenic organism. The severity of discomfort depends on the nature of the pathogen/disease. However, the duration of severe discomfort will be limited with the application of a humane endpoint if needed.

For each type of experiment test-specific humane endpoints will be described in the corresponding study protocol. Animals will be checked at least **10.1.c**, or more frequently as required, for general health by a certified animal technician so that any welfare concerns are detected quickly. All daily observations are recorded. Veterinarians and AWB members are on site and can be consulted when necessary.

The description and improvement of specific humane endpoints is an ongoing process in collaboration with the AWB, project leaders, veterinarians and animal animal technicians. During the development of currently licensed canine vaccines humane endpoints were set-up and applied for most applicable canine pathogens/diseases. These will be used during future vaccine development and improved/adjusted when needed based on findings during the studies.

The following subsections summarise the clinical signs which will be used to determine the humane endpoints for each of the vaccination/challenge pathogens that are currently under investigation for which it is likely that a moderate or severe discomfort limit could be reached. Other pathogens **10.1.c** rarely, if ever, cause clinical signs resulting in moderate or severe discomfort in a laboratory environment. However, in the event that animals do display unexpected clinical signs whether or not these are believed to be study related, the veterinarian will be consulted and the necessary treatment will be administered or the animal will be euthanased.

The disease pathogenesis and expected adverse affects for each challenge organism are described below. Relevant refinements are given, together with specific and unambiguous humane endpoints. If the scientific endpoint is not reached at an earlier timepoint, an animal will be euthanased when it reaches the humane endpoint.

**10.1.c**

**10.2.g**

**10.1.g 10.2.g**

#### Refinement controls

Severe signs are expected since animals will usually be unvaccinated controls, so monitoring will be three or more times daily so that animals can be rapidly euthanised if the HEP is reached. Animals losing body temperature and shivering will be kept warm by providing heat lamps in certain areas. Treatment using electrolyte replacement may be effective but we regard it as unethical in this situation, where euthanasia is the best method of reducing suffering. Animals will be euthanised earlier if a scientific endpoint has been reached.

#### Humane endpoints

The humane endpoint will be applied when pathognomonic clinical signs of disease are reached:

**10.2.g**

**10.1.c**

**10.2.g**

**10.1.c**

**10.2.g**

10.2.g [redacted] 10.1.c 10.2.g [redacted]  
[redacted] 10.1.c [redacted]  
10.2.g [redacted]  
[redacted]  
[redacted] 10.1.c 10.2.g [redacted]

**Refinement controls**

Severe signs are expected in this protocol since animals will usually be unvaccinated controls, so that from day 4 post challenge, monitoring will be three or more times daily so that animals can be rapidly euthanised if the HEP is reached. Animals losing body temperature and shivering will be kept warm by providing heat lamps in certain areas. Suffering can be ameliorated by gently sponging away caked on ocular discharge with cotton wool and warm water. Dogs will be euthanised earlier if a scientific endpoint has been reached.

**Humane endpoints**

The humane endpoint will be applied when pathognomonic clinical signs of disease are reached:

10.2.g [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
10.1.c [redacted]  
[redacted]  
10.2.g [redacted] 10.1.c [redacted] 10.2.g [redacted]  
[redacted]

**Refinement controls**

Dogs 10.1.c [redacted] very rarely experience severe discomfort and therefore close monitoring at least once a day is considered sufficient unless there is cause for concern in one or more individuals. In this case, monitoring will be increased so that animals can be rapidly euthanised if the HEP is reached. Dogs may be euthanised earlier if a scientific endpoint has been reached or can be re-homed.

**Humane endpoints**

The humane endpoint will be applied if 10.1.c [redacted]  
[redacted]

10.1.c [redacted]  
10.2.g [redacted] 10.1.c [redacted] 10.2.g [redacted]  
[redacted] 10.1.c [redacted] 10.2.g [redacted]  
[redacted]

**Refinement controls**

10.1.c [redacted]. Severe discomfort may be expected in unvaccinated control animals, so monitoring will be as frequent as necessary so that animals can be rapidly euthanised if the HEP is reached. Animals losing body temperature and shivering will be kept warm by providing heat lamps. Dogs will be euthanised earlier if a scientific endpoint has been reached.

**Humane endpoints**

The humane endpoint will be applied when pathognomonic clinical signs of disease are reached:

10.2.g [redacted]  
[redacted]  
10.1.c [redacted]  
10.2.g [redacted] 10.1.c [redacted] 10.2.g [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted] 10.1.c [redacted] 10.2.g [redacted]  
[redacted]

### Refinement controls

Dogs challenged with [REDACTED] rarely experience severe discomfort and therefore close monitoring at least once a day is considered sufficient unless there is cause for concern in one or more individuals. In this case, monitoring will be increased so that animals can be rapidly euthanised if the HEP is reached. Dogs will be euthanised earlier if a scientific endpoint has been reached.

Dogs challenged with [REDACTED] will be monitored three or more times daily from day 3 post-challenge onwards.

### Humane endpoints

The humane endpoint will be applied when pathognomonic clinical signs of disease are reached:

[REDACTED]

Indicate the likely incidence.

In this type of experiment, up to 10% of the animals are expected to experience severe discomfort and may reach the humane endpoint.

### 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').

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. The following discomfort score is an estimate based on experience of the previous 3 years:

Mild: 72%

Moderate: 20%

Severe: 8%

## 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 the majority of cases, it will not be possible to re-use or re-home animals used in efficacy studies. Animals that have been vaccinated with an unlicensed live vaccine and/or animals that have been challenged are not suitable for release for reasons of environmental safety as well as animal welfare. In addition, necropsy may be required at the end of the study for scientific reasons. These animals will be humanely euthanized by experienced personal at the end of the study, or when the humane endpoint is reached. Approved methods of euthanasia are detailed in the relevant SOP and are in line with EU directive 2010/63.

The following animals may be considered for re-homing:

-

■

■

■

Re-homing will be in accordance with Directive 2010/63/EU. An animal will only be considered for re-homing if it has been assessed by a veterinarian with knowledge of the lifetime experience of the animal and it is considered to be healthy and not likely to suffer future adverse effects as a result of the regulated procedures. All animals will be suitably socialised for everyday life outside of the facility and fully vaccinated before release.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?
<input type="checkbox"/> No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.
<input checked="" type="checkbox"/> 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](http://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.

Serial number	Type of animal procedure
3	Safety studies in dogs

*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.

The following parameters must be assessed in order to confirm the safety of live and inactivated vaccines:

##### 1. The effect on general health

With live vaccines particular attention should be paid to those signs typical of infection with the virulent organism. General safety parameters are assessed after a [redacted] vaccination. After vaccination, one or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
  - [redacted] changes (blood samples)
  - Body Weight
- Injection site reactions (measurement and palpation)
- Body temperature (subcutaneous transponder), or rectal temperature
- Post-mortem examination

Specific studies for a particular pathogen may also be required by the Ph.Eur monograph, for example;

[redacted]

For live, particularly [redacted] vaccines, a number of additional studies are required:

##### 2. Spreading and dissemination of the vaccine strain.

Spread from the vaccinated animal is determined by looking for the vaccine strain in bodily secretions. Consequently, swabs [redacted] are taken. [redacted]

[redacted] should be investigated.

### 3. Reversion to virulence.

To test for reversion to virulence the vaccine should be given by the route most likely to make the vaccine strain revert. It should then be re-isolated from the animal and passaged by administration back into subsequent animals up to a total of five times. The safety profile of the passaged material should then be compared with the starting material.

### 4. Ecotoxicity

The ecotoxicological effects that the vaccine candidate may have on the environment need to be assessed. In terms of *in vivo* work, this includes the potential for recombination with other vaccines/vectors and the potential to [REDACTED] in the [REDACTED]. Methods of disinfection that prevent the spread of the vaccine candidate from [REDACTED] need to be investigated.

During the development of a vaccine, a basic safety study may be run [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

1. Application of a subcutaneous transponder for body temperature [REDACTED]
2. Blood sampling [REDACTED]
3. Administration of vaccine [REDACTED]
4. Measurement of rectal temperature [REDACTED]
5. Palpation of the injection site [REDACTED]
6. Weighing [REDACTED]
7. Swabbing [REDACTED]
8. Administration of diuretic [REDACTED]
9. Cystocentesis: bladder puncture [REDACTED]
10. Euthanasia

The duration of all procedures described above are expected to be carried out within a matter of minutes. The length of the observation period after vaccination is in principle [REDACTED] after each vaccination, unless specified otherwise in a vaccine-specific Ph.Eur monograph, but will be longer in case of [REDACTED] that have to be followed up until [REDACTED]. Also, in case of injection site reactions that have not resolved after 14 days or a persistent live vaccine strain a longer observation period will be needed.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

## **B. The animals**

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

Dogs (Beagles) of both sexes will be used for this type of animal experiment.

### Purchase of animals:

Dogs will be derived from a certified SPF breeding unit or purchased from commercial certified suppliers of laboratory dogs.

### Age of animals:

The age of dogs used for vaccine development varies from 10.1c old to 10.1c

### Numbers:

Based on the experience over the last 5 years and the 10.1c, the total expected number of dogs is 400. The number of safety trials needed for all the projects running over a 5 year time period is 30, 10.1c

## **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.

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.

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:

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.

### Reduction:

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.

Animals will be re-used where possible, keeping animal welfare in mind without endangering the scientific integrity of the work.

**Refinement:**

International 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 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).

Few adverse reactions are expected in the majority of dogs since the procedures that are being carried out are routine vaccinations (10.1.c). These procedures are minimally invasive. Consequently the level of severity for the safety 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 (10.2.g), but for every (10.2.g) vaccine dog 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 patented competitor product.

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.

**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**

10.2.g



**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.

10.1.c [redacted] are part of normal veterinary care and will induce only mild 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 [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least 10.1.c [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.

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 (10.1.c [redacted]). In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. However, severe discomfort in safety studies is not experiment related and will only occur as a result of congenital disease, trauma or an infectious disease.

**I. Other aspects compromising the welfare of the animals**

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

10.1.c [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

- [redacted]  
[redacted]
- [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

10.1.c [Redacted text]

Explain why these effects may emerge.

These procedures are part of the study design to monitor the safety of the vaccination schedule.

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

Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures).

**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.

Indicate the likely incidence.

It is not expected that euthanasia needs to be applied because of severe discomfort.

**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: 100%

**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.

If an animal cannot be re-used or rehomed or animals have to be necropsied they will be euthanized at the end of the study. Methods have been described - for each species - in an SOP that follows the approved methods as described in the EU directive 2010/63.

10.1.c [Redacted text] Animals that have been vaccinated with an unlicensed live vaccine are not suitable for release for reasons of

10.2.g

environmental safety. In addition, necropsy may be required at the end of the study for scientific reasons. These animals will be humanely euthanized by experienced personal at the end of the study. Approved methods of euthanasia are detailed in the relevant SOP and are in line with EU directive 2010/63.

The following animals may be considered for re-homing:

- 10.1.g [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Re-homing will be in accordance with Directive 2010/63/EU. An animal will only be considered for re-homing if it has been assessed by a veterinarian with knowledge of the lifetime experience of the animal and it is considered to be healthy and not likely to suffer future adverse effects as a result of the regulated procedures. All animals will be suitably socialised for everyday life outside of the facility and fully vaccinated and/or wormed before release.

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

10.2.g

29 NOV 2018

10.2.g

3724-1



### Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

#### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10.2.g <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie 10.2.g Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde 10.2.e KvK-nummer Straat en huisnummer Postbus Postcode en plaats 10.2.g IBAN
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Tenaamstelling van het rekeningnummer
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters 10.2.e <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling 10.2.e Telefoonnummer E-mailadres
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters 10.2.e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling 10.2.e Telefoonnummer E-mailadres



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

Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins

Naam DEC

Postadres

E-mailadres

10.2.g

10.2.e

#### 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
*Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

 Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege

 Wijziging € Lege

 Via een eenmalige incasso

 Na ontvangst van de factuur (zie bijlage Factuurinformatie)

#### 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

 Projectvoorstel

 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

 Melding Machtiging

 DEC-Advies

#### 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

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

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

10.2.e

10.2.e

10.2.g

26 - nov - 2018

10.2.e



> Retouradres Postbus 93144 2509 AC Den Haag

10.2.g  
10.2.e  
10.2.g

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93144  
2509 AC Den Haag  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)

[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD-20173724-1

**Uw referentie**

Datum 3 december 2018

Betreft Ontvangstbevestiging Melding projectvergunning dierproeven

**Bijlagen**

Geachte 10.2.e

Wij hebben op 27 november 2018 een melding ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project "Canine Vaccine Development" met aanvraagnummer AVD-20173724 waarvoor op 29 januari 2018 een vergunning is afgegeven. Uw melding is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD-20173724-1.

Uw melding beschrijft 10.1.c in bijlagen 3.4.4.1 en 3.4.4.3. U geeft aan dat zowel het ongerief voor de dieren als het aantal dieren niet verandert.

**Meer informatie**

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



### Aanvraag

### Projectvergunning Dierproeven

#### Administratieve gegevens

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

## 1 Gegevens aanvrager

<p>1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Ja &gt; Vul uw deelnemernummer in <input type="text" value="102g"/></p> <p><input type="checkbox"/> Nee &gt; U kunt geen aanvraag doen</p>																
<p>1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.</p>	<table border="1"> <tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>10.2.g</td></tr> <tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>10.2.e</td></tr> <tr><td>KvK-nummer</td><td></td></tr> <tr><td>Straat en huisnummer</td><td>10.2.g</td></tr> <tr><td>Postbus</td><td></td></tr> <tr><td>Postcode en plaats</td><td></td></tr> <tr><td>IBAN</td><td></td></tr> <tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td></td></tr> </table>	Naam instelling of organisatie	10.2.g	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e	KvK-nummer		Straat en huisnummer	10.2.g	Postbus		Postcode en plaats		IBAN		Tenaamstelling van het rekeningnummer	
Naam instelling of organisatie	10.2.g																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e																
KvK-nummer																	
Straat en huisnummer	10.2.g																
Postbus																	
Postcode en plaats																	
IBAN																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer																	
<p>1.3 Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i></p>	<table border="1"> <tr><td>IBAN</td><td></td></tr> <tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td></td></tr> </table>	IBAN		Tenaamstelling van het rekeningnummer													
IBAN																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer																	
<p>1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.</p>	<table border="1"> <tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>10.2.e</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td colspan="2"></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td colspan="2"></td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td colspan="2"></td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e		Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres			
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	10.2.e																
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	
<p>1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.</p>	<table border="1"> <tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>10.2.e</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td colspan="2">10.2.e</td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td colspan="2"></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td colspan="2"></td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td colspan="2"></td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e		Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres			
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	10.2.e																
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	



1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.	(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
	Functie	
	Afdeling	
	Telefoonnummer	
	E-mailadres	
1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag	
	<input checked="" type="checkbox"/> Nee	

## 2 Over uw aanvraag

2.1 Wat voor aanvraag doet u?	<input type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
	<input type="checkbox"/> Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 <input checked="" type="checkbox"/> Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3 AVD 10.2.c 20173724
2.2 Is dit een <i>wijziging</i> voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?	<input type="checkbox"/> Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
2.3 Is dit een <i>melding</i> voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6 <b>Melding 1:</b> In Appendix 2 (Studies in non-target animals to determine efficacy), onder "Proposed animal procedures", stond het volgende beschreven : 10.1.c 10.1.c De 10.1.c leidt niet tot een verhoging van de ongeriefklasse 10.1.c noch tot een verhoging van het aantal dieren - integendeel, het kan beschouwd worden als een verfijning 10.1.c De IvD acht 10.1.c daarom geoorloofd.
	<b>Melding 2:</b> De verantwoordelijk onderzoeker is veranderd van 10.2.e in 10.2.e

## 3 Over uw project

3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	29 - jan - 2018
	Einddatum	01 - jan - 2023
3.2 Wat is de titel van het project?	Canine vaccine development	

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

Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins

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

Naam DEC 10.2.g

Postadres 10.2.e

E-mailadres 10.2.g

## 4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege

Wijziging € Lege

4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

Via een eenmalige incasso

Na ontvangst van de factuur (zie bijlage Factuurinformatie)

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

## 5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

Projectvoorstel

Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

Melding Machtiging

DEC-Advies

## 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

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

Naam 10.2.e

Functie 10.2.e

Plaats 10.2.g

Datum 4 - juni - 2020

Handtekening



## 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](http://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 (swabbing of 10.1.c)
- Viraemia or bacteraemia, or 10.1.c changes (blood sampling)
- Post-mortem examination (e.g. 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 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 10.1.c challenge strain 6-12 hamsters are included (4 10.1.c strains in total), 14 challenges are expected during the 5 year period).

10.2.g

Guinea pig: 96 (per canine 10.1.c 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  $\geq$  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. 10.1.c

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 were 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 ( $\geq 30\%$ ) Moderate ( $\leq 60\%$ ) Severe ( $\leq 10\%$ )	Max. 1 day
	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild ( $\geq 30\%$ ) Moderate ( $\leq 60\%$ ) Severe ( $\leq 10\%$ )	Max. 1 day
	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild ( $\geq 30\%$ ) Moderate ( $\leq 60\%$ ) Severe ( $\leq 10\%$ )	Max. 1 day
	Hamster 10.1.c of age	challenge	Mild ( $\geq 60\%$ ) Moderate ( $\leq 30\%$ ) Severe ( $\leq 10\%$ )	Max. 1 day
	Mouse 10.1.c gram)	Challenge or serology	Mild ( $\geq 55\%$ ) Moderate ( $\leq 40\%$ ) Severe ( $\leq 5\%$ )	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

10.2.g

## 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. The vaccines in development are unique and proprietary to [REDACTED]. To show that vaccines are compatible [REDACTED], 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).

[REDACTED]

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).

10.2.g

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 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 10.1.c. 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 10.1.c 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 10.1.c after infection will induce only mild discomfort, with the exception of repeated 10.1.c, 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 ≤10% and for 10.1.d ≤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.c

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

10.2.e

**Van:** Info-zbo  
**Verzonden:** vrijdag 5 juni 2020 10:51  
**Aan:** 10.2.g  
**Onderwerp:** AVD 10.2.g 20173724-1  
**Bijlagen:** Ontvangstbevestiging Melding AVD 10.2.g 20173724-2.pdf

Geachte 10.2.g, 10.2.e

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw melding AVD 10.2.g 20173724-2 aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Met vriendelijke groet,

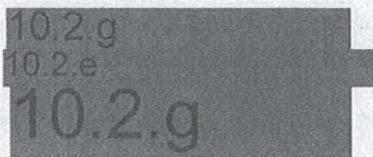
Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)  
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid [www.ncadierproevenbeleid.nl](http://www.ncadierproevenbeleid.nl)

.....

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



> Retouradres Postbus 93144 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93144  
2509 AC Den Haag  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)

[info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD-20173724

**Uw referentie**

**Bijlagen**

Datum 05-06-2020

Betreft Ontvangstbevestiging Melding projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben op 5 juni 2020 een melding ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project "Canine Vaccine Development" met aanvraagnummer AVD-20173724 waarvoor op 29 januari 2018 een vergunning is afgegeven. Uw melding is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD-20173724-2.

De verantwoordelijke onderzoeker is gewijzigd.

U geeft aan dat zowel het ongerief voor de dieren als het aantal dieren niet verandert.

**Meer informatie**

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



3724-2

09 JUN 2020

## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens


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

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <span style="border: 1px solid black; padding: 0 5px;">10.2.g</span> <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																				
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">Naam instelling of organisatie</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td></tr> <tr><td>KvK-nummer</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Straat en huisnummer</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Postbus</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Postcode en plaats</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>IBAN</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> </table>	Naam instelling of organisatie	10.2.g	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e	KvK-nummer	10.2.g	Straat en huisnummer	10.2.g	Postbus	10.2.g	Postcode en plaats	10.2.g	IBAN		Tenaamstelling van het rekeningnummer					
Naam instelling of organisatie	10.2.g																					
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e																					
KvK-nummer	10.2.g																					
Straat en huisnummer	10.2.g																					
Postbus	10.2.g																					
Postcode en plaats	10.2.g																					
IBAN																						
Tenaamstelling van het rekeningnummer																						
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">Naam instelling of organisatie</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>KvK-nummer</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Straat en huisnummer</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Postbus</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Postcode en plaats</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>IBAN</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> </table>	Naam instelling of organisatie	10.2.g	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.g	KvK-nummer	10.2.g	Straat en huisnummer	10.2.g	Postbus	10.2.g	Postcode en plaats	10.2.g	IBAN		Tenaamstelling van het rekeningnummer					
Naam instelling of organisatie	10.2.g																					
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.g																					
KvK-nummer	10.2.g																					
Straat en huisnummer	10.2.g																					
Postbus	10.2.g																					
Postcode en plaats	10.2.g																					
IBAN																						
Tenaamstelling van het rekeningnummer																						
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">(Titel) Naam en voorletters</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td><td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> Dhr.</td><td style="width: 10%;"><input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr.	<input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e			Afdeling	10.2.e			Telefoonnummer				E-mailadres			
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr.	<input checked="" type="checkbox"/> Mw.																			
Functie	10.2.e																					
Afdeling	10.2.e																					
Telefoonnummer																						
E-mailadres																						
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">(Titel) Naam en voorletters</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td><td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> Dhr.</td><td style="width: 10%;"><input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td style="background-color: #cccccc;">10.2.e</td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td style="background-color: #cccccc;"> </td><td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"> </td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr.	<input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e			Afdeling	10.2.e			Telefoonnummer				E-mailadres			
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr.	<input checked="" type="checkbox"/> Mw.																			
Functie	10.2.e																					
Afdeling	10.2.e																					
Telefoonnummer																						
E-mailadres																						

1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.	(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
	Functie	
	Afdeling	
	Telefoonnummer	
	E-mailadres	
1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag <input checked="" type="checkbox"/> Nee	

## 2 Over uw aanvraag

2.1 Wat voor aanvraag doet u?	<input type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3 <input type="checkbox"/> Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 <input checked="" type="checkbox"/> Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3	
2.2 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?	<input type="checkbox"/> Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier <input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3	
2.3 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 <input checked="" type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6 <b>Melding 1:</b> In Appendix 2 (Studies in non-target animals to determine efficacy), onder "Proposed animal procedures", stond het volgende beschreven : 10.1.c  De 10.1.c leidt niet tot een verhoging van de ongeriefklasse 10.1.c noch tot een verhoging van het aantal dieren - Integendeel, het kan beschouwd worden als een verfijning 10.1.c De IvD acht de 10.1.c daarom geoorloofd. <b>Melding 2:</b> De verantwoordelijk onderzoeker is veranderd van 10.2.e in 10.2.e	

## 3 Over uw project

3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	29 - jan - 2018
	Einddatum	01 - jan - 2023
3.2 Wat is de titel van het project?	Canine vaccine development	

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

Onderzoek en ontwikkeling van nieuwe hondenvaccins

Naam DEC	10.2.g
Postadres	10.2.e
E-mailadres	10.2.g

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
*Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege
- Wijziging € Lege
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur (zie bijlage Factuurinformatie)

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

- Melding Machtiging
- DEC-Advies

## 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

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

Naam	10.2.e
Functie	10.2.e
Plaats	10.2.g
Datum	4 - juni - 2020
Handtekening	10.2.e



### Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

#### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <span style="background-color: #ccc; padding: 2px;">10.2.g</span> <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">Naam instelling of organisatie</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td></tr> <tr><td>KvK-nummer</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Straat en huisnummer</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Postbus</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>Postcode en plaats</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.g</td></tr> <tr><td>IBAN</td><td style="background-color: #ccc;"> </td></tr> <tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td style="background-color: #ccc;"> </td></tr> </table>	Naam instelling of organisatie	10.2.g	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e	KvK-nummer	10.2.g	Straat en huisnummer	10.2.g	Postbus	10.2.g	Postcode en plaats	10.2.g	IBAN		Tenaamstelling van het rekeningnummer	
Naam instelling of organisatie	10.2.g																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e																	
KvK-nummer	10.2.g																	
Straat en huisnummer	10.2.g																	
Postbus	10.2.g																	
Postcode en plaats	10.2.g																	
IBAN																		
Tenaamstelling van het rekeningnummer																		
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">(Titel) Naam en voorletters</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td style="width: 10%; text-align: right;"><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e		Afdeling	10.2.e		Telefoonnummer	10.2.e		E-mailadres	10.2.e		
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	10.2.e																	
Afdeling	10.2.e																	
Telefoonnummer	10.2.e																	
E-mailadres	10.2.e																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">(Titel) Naam en voorletters</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td style="width: 10%; text-align: right;"><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e		Afdeling	10.2.e		Telefoonnummer	10.2.e		E-mailadres	10.2.e		
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	10.2.e																	
Afdeling	10.2.e																	
Telefoonnummer	10.2.e																	
E-mailadres	10.2.e																	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30%;">(Titel) Naam en voorletters</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td style="width: 10%; text-align: right;"><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr> <tr><td>Functie</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> <tr><td>E-mailadres</td><td style="background-color: #ccc;">10.2.e</td><td></td></tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	10.2.e		Afdeling	10.2.e		Telefoonnummer	10.2.e		E-mailadres	10.2.e		
(Titel) Naam en voorletters	10.2.e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	10.2.e																	
Afdeling	10.2.e																	
Telefoonnummer	10.2.e																	
E-mailadres	10.2.e																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- |                             |  |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie                     |  |
| Afdeling                    |  |
| Telefoonnummer              |  |
| E-mailadres                 |  |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag
- Nee

## 2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- AVD 10.2.g 20173724
- 2.2 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

Appendix 3: Safety studies in dogs

**Melding:** Tekstuele verduidelijking aantal keer rectaal temperaturen

Huidig:

4. Measurement of rectal temperature 10.1.c to measure body temperature.

Aanpassing:

4. Measurement of rectal temperature (10.1.c) to measure body temperature.

**Reden:**

In richtlijnen voor vaccinregistratie (bijv. Europese Farmacopee monografieën) moet in 10.2.g

10.1.c

Aanpassing naar 10.1.c

Deze tekstuele aanpassing leidt niet tot een verhoging van de al vergunde ongeriefklasse noch tot een verhoging van het aantal dieren. De IvD acht deze aanpassing daarom goedgekeurd.

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- |            |                 |
|------------|-----------------|
| Startdatum | 29 - jan - 2018 |
| Einddatum  | 01 - jan - 2023 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Canine Vaccine Development
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Onderzoek naar nieuwe hondenvaccins



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

Naam DEC	10.2.g
Postadres	10.2.e
E-mailadres	10.2.g

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege

Wijziging € Lege

- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

Via een eenmalige incasso

Na ontvangst van de factuur (zie bijlage Factuurinformatie)

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

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

- Melding Machtiging
- DEC-Advies

## 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

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

Naam	10.2.e
Functie	10.2.e
Plaats	10.2.g
Datum	18 - jan - 2021
Handtekening	



## 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](http://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.



Serial number	Type of animal procedure
3	Safety studies in dogs

*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.

The following parameters must be assessed in order to confirm the safety of live and inactivated vaccines:

##### 1. The effect on general health

With live vaccines particular attention should be paid to those signs typical of infection with the virulent organism. General safety parameters are assessed after a 10.1.c vaccination. After vaccination, one or more of the following parameters will be evaluated:

- Clinical signs (e.g. changes in general health)
  - 10.1.c changes (blood samples)
  - Body Weight
- Injection site reactions (measurement and palpation)
- Body temperature (subcutaneous transponder), or rectal temperature
- Post-mortem examination

Specific studies for a particular pathogen may also be required by the Ph.Eur monograph, for example; 10.1.c

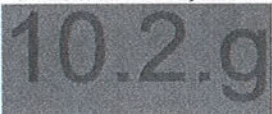
For live, particularly 10.1.c vaccines, a number of additional studies are required:

##### 2. Spreading and dissemination of the vaccine strain.

Spread from the vaccinated animal is determined by looking for the vaccine strain in bodily secretions. Consequently, swabs 10.1.c are taken. 10.1.c



should be investigated.



### 3. Reversion to virulence.

To test for reversion to virulence the vaccine should be given by the route most likely to make the vaccine strain revert. It should then be re-isolated from the animal and passaged by administration back into subsequent animals up to a total of five times. The safety profile of the passaged material should then be compared with the starting material.

### 4. Ecotoxicity

The ecotoxicological effects that the vaccine candidate may have on the environment need to be assessed. In terms of *in vivo* work, this includes the potential for recombination with other vaccines/vectors and the potential to [10.1.c] in the [10.1.c] Methods of [10.1.c] that prevent the spread of the vaccine candidate from [10.1.c] need to be investigated.

During the development of a vaccine, a basic safety study may be run [10.1.c]

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

[10.1.c] of the following procedures will be employed depending on the characteristics of the pathogen/disease involved [10.1.c] and will be applied in accordance with "handboek proefdierkunde, van Zutphen et al.,2016.

1. Application of a subcutaneous transponder for body temperature [10.1.c]
2. Blood sampling [10.1.c]
3. Administration of vaccine [10.1.c]
4. Measurement of rectal temperature ([10.1.c] [10.1.c]) [10.1.c]
5. Palpation of the injection site [10.1.c]
6. Weighing [10.1.c]
7. Swabbing [10.1.c]
8. Administration of diuretic [10.1.c]
9. Cystocentesis: bladder puncture [10.1.c]
10. Euthanasia

The duration of all procedures described above are expected to be carried out within a matter of minutes. The length of the observation period after vaccination is in principle [10.1.c] after each vaccination, unless specified otherwise in a vaccine-specific Ph.Eur monograph, but will be longer in case of [10.1.c] that have to be followed up until [10.1.c]. Also, in case of injection site reactions that have not resolved after 14 days or a persistent live vaccine strain a longer observation period will be needed.

[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.

## **B. The animals**

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

Dogs (Beagles) of both sexes will be used for this type of animal experiment.

### Purchase of animals:

Dogs will be derived from a certified SPF breeding unit or purchased from commercial certified suppliers of laboratory dogs.

### Age of animals:

The age of dogs used for vaccine development varies from 10.1.c old to 10.1.c

### Numbers:

Based on the experience over the last 5 years and the 10.1.c, the total expected number of dogs is 400. The number of safety trials needed for all the projects running over a 5 year time period is 30, 10.1.c

## **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.

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.

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:

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.

### Reduction:

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.

10.2.g

Animals will be re-used where possible, keeping animal welfare in mind without endangering the scientific integrity of the work.

Refinement:

International 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 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).

Few adverse reactions are expected in the majority of dogs since the procedures that are being carried out are routine vaccinations 10.1.c of blood will be sampled. These procedures are minimally invasive. Consequently the level of severity for the safety 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 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.

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.

### 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.

10.2.g

## 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.

10.1.c [redacted] are part of normal veterinary care and will induce only mild 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 [redacted]

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least 10.1.c [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.

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 10.1.c [redacted]). In case of severe suffering, humane endpoints are applicable. However, severe discomfort in safety studies is not experiment related and will only occur as a result of congenital disease, trauma or an infectious disease.

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

10.1.c [redacted]

10.2.g

10.1.c

Explain why these effects may emerge.

These procedures are part of the study design to monitor the safety of the vaccination schedule.

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

Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution (GLP accredited procedures).

**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.

Indicate the likely incidence.

It is not expected that euthanasia needs to be applied because of severe discomfort.

**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: 100%

**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.

If an animal cannot be re-used or rehomed or animals have to be necropsied they will be euthanized at the end of the study. Methods have been described – for each species – in an SOP that follows the approved methods as described in the EU directive 2010/63.

10.2.g

10.1.c [redacted] Animals that have been vaccinated with an unlicensed live vaccine are not suitable for release for reasons of environmental safety. In addition, necropsy may be required at the end of the study for scientific reasons. These animals will be humanely euthanized by experienced personal at the end of the study. Approved methods of euthanasia are detailed in the relevant SOP and are in line with EU directive 2010/63.

The following animals may be considered for re-homing:

- 10.1.c [redacted]

Re-homing will be in accordance with Directive 2010/63/EU. An animal will only be considered for re-homing if it has been assessed by a veterinarian with knowledge of the lifetime experience of the animal and it is considered to be healthy and not likely to suffer future adverse effects as a result of the regulated procedures. All animals will be suitably socialised for everyday life outside of the facility and fully vaccinated and/or wormed before release.

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

10.2.g





22 JAN 2021

3724-9

## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <b>10.2.g</b> <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde KvK-nummer Straat en huisnummer Postbus Postcode en plaats IBAN Tenaamstelling van het rekeningnummer	<b>10.2.g</b> <b>10.2.e</b> <b>10.2.g</b>
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres	<b>10.2.e</b> <b>10.2.e</b>
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.

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

(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
Functie	
Afdeling	
Telefoonnummer	
E-mailadres	

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

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

Nee

## 2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn  
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn  
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

AVD 0.2 20173724

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

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

Nee > Ga verder met vraag 3

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

Nee > Ga verder met vraag 3

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

### Appendix 3: Safety studies in dogs

**Melding:** Tekstuele verduidelijking aantal keer rectaal temperaturen

Huidig:

4. Measurement of rectal temperature 0.1.c to measure body temperature.

Aanpassing:

4. Measurement of rectal temperature (0.1.c) to measure body temperature.

**Reden:**

In richtlijnen voor vaccinregistratie (bijv. Europese Farmacopee monografieën) moet in 0.2.g

Huidige notatie 0.1.c

Aanpassing naar 0.1.c

Deze tekstuele aanpassing leidt niet tot een verhoging van de al vergunde ongeriefklasse noch tot een verhoging van het aantal dieren. De IvD acht deze aanpassing daarom geoorloofd.

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Startdatum	29 - jan - 2018
Einddatum	01 - jan - 2023
Canine Vaccine Development	
Onderzoek naar nieuwe hondenvaccins	

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

Naam DEC	10.2.g
Postadres	10.2.e
E-mailadres	10.2.g

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege

Wijziging € Lege

- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

Via een eenmalige incasso

Na ontvangst van de factuur (zie bijlage Factuurinformatie)

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

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

- Melding Machtiging
- DEC-Advies

## 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

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

Naam	10.2.e
Functie	10.2.e
Plaats	10.2.g
Datum	18 - jan - 2021
Handtekening	10.2.e

10.2.e

**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Verzonden:** dinsdag 19 januari 2021 12:00  
**Aan:** 10.2.g  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Ontvangstbevestiging Melding projectvergunning dierproeven AVD 10.2.g 20173724-3

Geachte 10.2.e

Wij hebben op 19-01-2021 een melding ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project "Canine Vaccine Development" met aanvraagnummer AVD 10.2.g 20173724, waarvoor op 29-01-2018 een vergunning is afgegeven. Uw melding is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD 10.2.g 20173724-3.

U geeft aan dat zowel het ongerief voor de dieren als het aantal dieren niet toeneemt.

#### Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,  
Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)