

Inventaris Wob-verzoek W21-04									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	Wijzigingsdossier 20209446-1	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Wijzigingsformulier, d.d. 7 mei 2020				x		x	x	
2	Bijlage 1 Projectproposal, d.d. 7 mei 2020			x					
3	Bijlage 2 Description Animal Procedures, d.d. 7 mei 2020			x					
4	Toelichting bij Bijlage 2, 7 mei 2020			x					
5	Inkooporder, d.d. 7 mei 2020				x		x	x	
6	NTS	x							
7	Ontvangstbevestiging aanvraag, d.d. 11 mei 2020						x		
8	Factuur, d.d. 11 mei 2020							x	
9	Adviesaanvraag DEC, d.d. 11 mei 2020			x					
10	Bevestiging DEC, d.d. 11 mei 2020				x		x	x	
11	Begeleidende e-mail inzake ontvangstbevestiging van CCD aan VGH, d.d. 11 mei 2020 (1/3)				x		x	x	
12	E-mail van CCD aan VGH inzake de vastgestelde leges, d.d. 11 mei 2020 (2/3)				x		x	x	
13	E-mail van VGH, d.d. 11 mei 2020 (3/3)				x		x	x	
14	Begeleidende e-mail DEC inzake haar advies, d.d. 18 mei 2020 (1/2)				x		x	x	
15	DEC-advies, d.d. 18 mei 2020				x		x	x	
16	Bevestiging van ontvangst door CCD, d.d. 19 mei 2020 (2/2)				x		x		
17	E-mail van CCD betreffende een vraag aan VGH, d.d. 25 mei 2020 (1/2)				x		x		
18	Antwoord van VGH per e-mail (2/2)				x		x	x	
19	Begeleidende e-mail van CCD inzake het besluit, d.d. 28 mei 2020				x		x	x	
20	Besluit op Aanvraag Wijziging, d.d. 28 mei 2020				x		x	x	
21	Terugkoppeling CCD aan DEC, d.d. 6 juli 2020				x			x	

22	Interne e-mails inzake ontvangst spoedwijziging, d.d. 11 mei 2020 (1/2)				x		x		x
23	Interne e-mail inzake de factuur, d.d. 11 mei 2020				x		x		
24	Interne e-mail inzake ontvangst spoedwijziging, d.d. 11 mei 2020 (2/2)				x		x		
25	Interne e-mail inzake ontvangst van DEC-advies, d.d. 19 mei 2020 (1/2)				x		x		
26	Interne e-mail inzake ontvangst van DEC-advies, d.d. 19 mei 2020 (2/2)				x		x		
27	Interne e-mail inzake beoordeling DEC-advies, d.d. 19 mei 2020 (1/4)				x		x		x
28	Interne e-mail inzake beoordeling DEC-advies, d.d. 19 mei 2020 (2/4)				x		x		x
29	Concept Interne Adviesnota, d.d. 19 mei 2020				x		x		x
30	Interne e-mail inzake beoordeling DEC-advies, d.d. 20 mei 2020 (3/4)				x		x		x
31	Interne e-mail inzake beoordeling DEC-advies, d.d. 20 mei 2020 (4/4)				x		x		x
32	Interne e-mail inzake beoordeling concept beschikking, d.d. 28 mei 2020 (1/2)				x		x		x
33	Interne e-mail inzake beoordeling concept beschikking, d.d. 28 mei 2020 (2/2)				x		x		
34	Interne e-mail inzake verzending beschikking, 28 mei 2020				x		x		
35	Interne e-mail inzake verzoek tot publicatie NTS, d.d. 29 mei 2020 (1/3)				x		x		
36	Interne e-mail inzake verzoek tot publicatie NTS, d.d. 29 mei 2020 (2/3)				x		x		
37	Interne e-mail inzake verzoek tot publicatie NTS, d.d. 29 mei 2020 (3/3)				x		x		x



## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website [www.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	40100
		<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	Stichting Wageningen Research
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	dr. 10.2.e
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>	KvK-nummer	
		Straat en huisnummer	10.2.g
		Postbus	
		Postcode en plaats	10.2.g
		IBAN	
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Wageningen UR
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	
		Functie	
		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?
- Ja > *Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

## 2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 AVD4010020209446
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6
- 

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- |            |               |
|------------|---------------|
| Startdatum | 16 - 3 - 2020 |
| Einddatum  | 15 - 3 - 2025 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- |             |         |
|-------------|---------|
| Naam DEC    | DEC-WUR |
| Postadres   |         |
| E-mailadres | 10.2.g  |

## 4 Betaalgegevens

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

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- Inkooporder: WUR1365766

## 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 dr. 10.2.e  
 Functie Gemandateerd Vergunninghouder  
 Plaats Wageningen  
 Datum 7 - 5 - 2020  
 Handtekening

10.2.e

**Form**

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

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

**1 General information**

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

**2 Categories**

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

**3 General description of the project**

### 3.1 Background

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

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

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

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

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

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

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

References: All lastly checked on 12th of February 2020  
<https://www.cdc.gov>  
<https://www.ecdc.europa.eu>  
<https://www.who.int>

### 3.2 Purpose

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

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

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

There are two main goals:

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

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

### **3.3 Relevance**

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

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

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

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

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

### **3.4 Research Strategy**

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



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

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

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

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

#### Establishment of an animal model and assessment of virulence

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

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

#### a) Inbred and genetically modified mice

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

b) Syrian hamster

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

c) Ferrets

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

d) Domestic pigs

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

e) Domestic cats

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

f) Minks

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

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

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

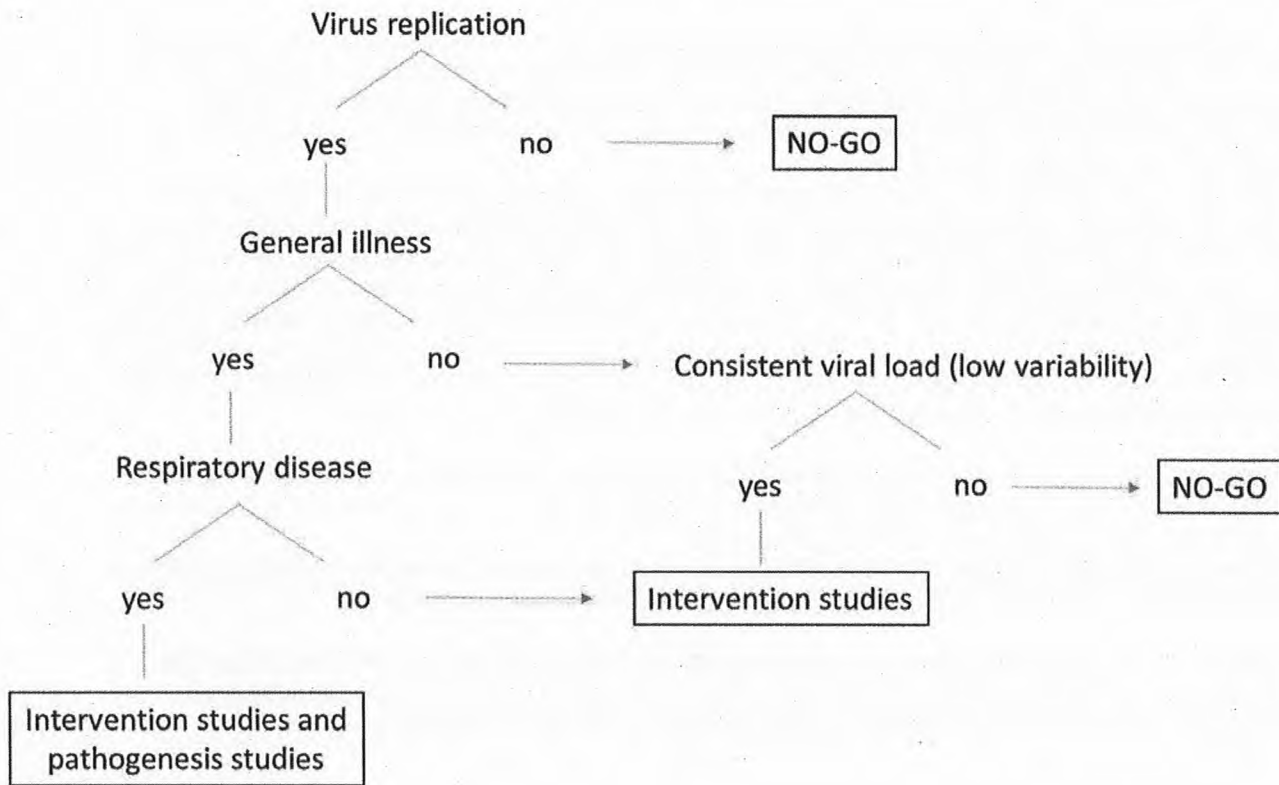


Figure 1. Decision tree for the development of an animal model for COVID-19.

#### Prophylactic or therapeutic interventions

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

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

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

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

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

We are in close contact with consortia and research groups working on animal models to study COVID-19. For instance, we are members of the WHO Ad hoc Expert Group on preclinical models of COVID-19 disease, and in a partnership with CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) which are both coordinating the development of COVID-19 models. Next to this, we are following the latest literature published on COVID-19 in high-impact scientific journals (such as Nature, Science, Lancet, NEJM, JAMA and others) as well as the recommendations available at official website (WHO, CDC and ECDC). Key words for literature search include, but are not limited to: COVID-19, SARS-CoV-2, model, pathogenesis, vaccine, pig, ferret, mouse, hamster, cats, minks.

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

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

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

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

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

Appendix  
Description animal procedures

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

### 1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100	
1.2 Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research	
1.3 List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	<p>Serial number</p> <p>1</p>	<p>Type of animal procedure</p> <p>Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates</p>

## 2 Description of animal procedures

### A. Experimental approach and primary outcome parameters

---

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

---

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

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

---

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

The following animal procedures will be performed:

#### Challenge infection

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

#### Blood samples

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

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

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

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

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

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

#### Body weight measurements

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

#### Body temperature measurements

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

#### Euthanasia

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

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

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

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

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

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

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

## **B. The animals**

---

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

---

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

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

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

Mice (*Mus musculus*): 300 (20 mice/group x 15)

Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 220 (20 hamsters/group x 11)

Ferrets (*Mustela putorius furo*): 88 (8 ferrets/group x 11)

Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 88 (8 pigs/group x 11)

Minks (*Mustela lutreola* or *Neovison vison*): 88 (8 minks/group x 11)

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

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

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

## **C. Re-use**

---

Will the animals be re-used?

---



### C. Re-use

No, continue with question D.

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

---

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

---

No

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

---

### D. Replacement, reduction, refinement

---

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

---

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

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

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

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

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

---

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

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

## Repetition and Duplication

### **E. Repetition**

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

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

## **Accommodation and care**

### **F. Accommodation and care**

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

No

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

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

### **G. Location where the animals procedures are performed**

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

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

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

## **Classification of discomfort/humane endpoints**

### **H. Pain and pain relief**

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Explain why these effects may emerge.

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

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

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

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

### **J. Humane endpoints**

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

No > Continue with question K.

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

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

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

An humane endpoint is reached if an animal shows:

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

Animals that have reached a HEP will be immediately euthanized.

Indicate the likely incidence.

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

#### **K. Classification of severity of procedures**

---

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

---

The expected severity based on data available for SARS-CoV is moderate, and severe disease is not expected. Handlings of animals are considered to present mild discomfort and if necessary, animals will be sedated or anesthetised (as stated above).

### **End of experiment**

#### **L. Method of killing**

---

Will the animals be killed during or after the procedures?

---

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

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

---

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

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

---

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

---

Yes

---

Appendix  
Description animal procedures

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

**1 General information**

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

## 2 Description of animal procedures

### A. Experimental approach and primary outcome parameters

---

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

---

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

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

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

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

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

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

---

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

---

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

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

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

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

a) Efficacy and safety of preventive interventions

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

b) Efficacy and safety of therapeutic interventions

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

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

The following animal procedures will be performed:

#### Test article administration

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

#### Challenge infection

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

#### Blood samples

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

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

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

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

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

### Body weight measurements

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

### Body temperature measurements

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

### Euthanasia

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

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

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

The expected animal numbers depend on the variation of clinical scores or viral titers after challenge. This will be defined in previous experiments. For mice and hamsters, nasal or oropharyngeal swabs cannot be taken. To study the kinetics of virus replication in the different treatment groups, virus load or shedding in the airways needs to be determined. For mice and hamsters these samples can only be obtained after euthanasia. Therefore, more animals will be needed if studies are performed in mice or hamster models. For cats, minks, ferrets and pigs, repeated samplings of nasal and/or oropharyngeal swabs, or nasal and/or bronchoalveolar lavages are possible. Therefore, less ferrets, minks, cats or pigs will be needed to evaluate new interventions.

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

### **B. The animals**

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

The animal model will be selected in experiments performed under appendix 1, or based on results from other research groups working on COVID-19. One or two models will be chosen from the following five species: mice (inbred or genetically modified (GM)), hamsters, ferrets, minks or pigs to test human interventions. Cats will be studied as target animals of interventions in case an



epidemiological role can be attributed to cats, or in case cats develop clinical disease upon SARS-CoV-2 infection. Animal species that are less suitable based on previous work will not be used for intervention studies for application in humans. No animals will be used that are younger than their weaning age.

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

Mice (*Mus musculus*): 400 (20 mice/group x 20)

Hamsters (*Mesocricetus auratus*): 400 (20 hamsters/group x 20)

Ferrets (*Mustela putorius furo*): 160 (8 ferrets/group x 20)

Pigs (*Sus scrofa domesticus*): 160 (8 pigs/group x 20)

Minks (*Mustela lutreola* or *Neovison vison*): 160 (8 minks/group x 20)

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

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

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

#### **C. Re-use**

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

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

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

No

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

#### **D. Replacement, reduction, refinement**

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

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

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

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

---

Adverse effects for the animals can be caused by restraining, manipulating and anaesthetizing them. Test article administration can cause local irritation or discomfort. Challenge infection with SARS-CoV-2 can cause respiratory or general illness. Only experienced and trained personnel will perform all animal handlings. No adverse effects for the environment are expected due to preventive measures applicable for hBSL3 animal experiments.

## **Repetition and Duplication**

### **E. Repetition**

---

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

---

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

## **Accommodation and care**

### **F. Accommodation and care**

---

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

---

No

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

---

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

### **G. Location where the animals procedures are performed**

---

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

---

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?

---

**H. Pain and pain relief**

No > Continue with question I.

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

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

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

Mice, hamsters, ferrets, minks and cats will be sedated for challenge infection, and ferrets, minks and cats will additionally be sedated for blood, swab or lavage samplings. Pigs will be sedated for lavage sampling. If temperature transponders will be used, they will be placed in the abdomen under general anaesthesia. If necessary, animals will be anaesthetized to apply the test substance intravenously. Administration of challenge virus and test substances, blood sampling and nasal, oropharyngeal or rectal swab collection are considered to induce short, procedure-related stress. Clinical signs of SARS-CoV-2 infection could vary between being asymptomatic to acute respiratory distress, depending on the experimental setup. Signs of respiratory or general illness is a critical parameter for evaluating the effect of an intervention. Therefore, pain-relieving treatment would impair the readout of the study.

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

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

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

Explain why these effects may emerge.

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

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

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

**J. Humane endpoints**

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

No > Continue with question K.

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

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

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

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

Animals that have reached a HEP will be euthanized immediately.

Indicate the likely incidence.

The likely incidence of reaching HEPs will depend on the animal model. According to data available for SARS-CoV, it is not expected to exceed 5% in the most sensitive models.

The likelihood that GM mice will reach a HEP depends on details of the genetic modification (target gene, promotor, expression system, transgene or knockout, ...). For SARS-CoV GM mouse models, the incidence ranged from 0-100%. Lethality strongly correlated with the expression of hACE2 in the murine central nervous system.

#### **K. Classification of severity of procedures**

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

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

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

### **End of experiment**

#### **L. Method of killing**

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

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

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

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

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

Yes

**Bijlage Toelichting 2.2 (Wijziging AVD4010020209664)**

Recently, infections of cats with SARS-CoV-2 were reported, both in cats that were kept as pets in households of SARS-CoV-2 infected patients (<https://promedmail.org/promed-post/?id=7151215>), as well as by experimental infection (Shi et al., 2020).

Since humans and cats live closely together, the question arose whether cats can be a source of infection for humans, and whether the virus can be transmitted amongst cats. This question shall be addressed by experimentally infecting cats, however, our license does not include cats as experimental animals.

At the end of April, SARS-CoV-2 infections of minks were reported (<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/04/26/kamerbrief-infectie-van-nertsen-met-sars-cov-2>) on two mink farms in Noord-Brabant. Research by other scientists showed that ferrets can be infected, but ferrets show either no or very mild clinical symptoms. In the affected minks, respiratory as well as gastrointestinal disease was observed, which is very similar to the human disease. This suggests that minks could be a good model to study SARS-CoV-2 infections, and subsequently test interventions. The procedures that will be performed in minks correspond to the procedures that are described for ferrets.

Therefore, this amendment requests adding cats and minks to the current license. If cats indeed can either get sick upon SARS-CoV-2 infection, or if they can spread the virus to other cats (and thus likely also to humans), vaccines designed for use in cats can be tested subsequently.

Given the catastrophe the current outbreak is causing in the human population, it is relevant to elucidate the role of cats in transmission of SARS-CoV-2. If the virus can efficiently spread amongst cats, additional measures may need to be taken in order to control COVID-19.

Minks will be used as a model for the human disease, and interventions designed for use in humans can be tested in minks.



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

Inkooporder/Purchase order

Pagina 1 van 1

Datum/Date	7-5-2020	Contact	10.2.e
Ordernr./Purchase order No. *	WUR1365766	Telefoon/Telephone	
Klantnr./Customer No.		E-mail	
Raamovereenkomst/Framework contract		KVK	
BTW-nummer	NL811383696B08	VAT number	NL806511618B01

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

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

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

Afleveradres/Delivery address	Factuuradres/Invoice address
10.2.g t.a.v. 10.2.e <b>10.2.g</b>	10.2.g T.a.v. crediteurenadministratie <b>10.2.g</b> As PDF-file to 10.2.g

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

Met vriendel jke groet,/Kind regards,  
**10.2.e**

Op de dienst zijn van toepassing: de Algemene Rijksvoorwaarden voor Diensten (ARVODI) 2018. Klik [hier](#) voor de ARVODI 2018.  
 Op het product zijn van toepassing: de Algemene Rijksvoorwaarden voor Producten (ARIV) 2018. Klik [hier](#) voor de ARIV 2018.  
 Op het werk zijn van toepassing: de Uniforme Administratieve Voorwaarden voor de uitvoering van werken en van technische installatiewerken 2012 (UAV 2012), behoudens indien opdrachtgever schriftelijk andere algemene voorwaarden of een rangregeling van toepassing verklaart, bijvoorbeeld in een offerte-uitvraag, aanbesteding, overeenkomst e d.  
 Opdrachtgever/koper wijst (leverings- en betalings-) voorwaarden van opdrachtnemer, zijn onderaannemers, leveranciers, fabrikanten e d. wat betreft deze opdracht en nadere opdrachten die daar uit voortvloeien, uitdrukkelijk van de hand.  
 General Government Terms and Conditions for Public Service Contracts (ARVODI) 2018 are applicable to purchases of services. Click [here](#) for the ARVODI 2018.  
 The General Government Purchasing Conditions (ARIV) 2018 are applicable to purchases of products. Click [here](#) for the ARIV 2018.

Format  
Niet-technische samenvatting

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

## 1 Algemene gegevens

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

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

## 3 Projectbeschrijving

3.1	<p>Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)</p>	<p>Sinds einde december 2019 is er een uitbraak van een nieuw coronavirus (SARS-CoV-2) in mensen, en het virus veroorzaakt de ziekte COVID-19. In 2003/2004 was er een uitbraak van een vergelijkbaar coronavirus (SARS-coronavirus) en in 2012 het MERS coronavirus. Beide coronavirussen (SARS en MERS) komen naar alle waarschijnlijkheid oorspronkelijk van vleermuizen en zijn door een tussentijdse drager van het virus op de mens overgedragen. De virussen hebben zich vervolgens van mens tot mens kunnen verspreiden, en hebben hoge sterftecijfers tot gevolg gehad (SARS: 11% en MERS: 34%). Ook het nieuwe coronavirus komt oorspronkelijk van vleermuizen. Het nieuwe coronavirus lijkt op het SARS virus, echter verspreid het nieuwe virus zich sneller dan SARS. Het nieuwe coronavirus lijkt minder dodelijk dan het SARS of het MERS virus (rondt 2% van geïnfecteerden sterft), maar de bestrijding wordt bemoeilijkt doordat het virus ook door mensen kan worden overdragen die geen symptomen hebben. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een diermodel voor COVID-19. Veel dieren hebben dezelfde organen die dezelfde functies op dezelfde manier uitvoeren zoals in mensen. Met een diermodel kan worden gekeken welk schade het virus in het dier veroorzaakt, om vervolgens vaccins of medicijnen tegen de ziekte te testen op werkzaamheid en veiligheid.</p>
3.2	<p>Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>Het project zal belangrijke kennis leveren over COVID-19 door de gevolgen van een besmetting met het nieuwe coronavirus in een dier aan te tonen. Hiervoor moet eerst het beste diermodel worden gekozen. Vervolgens is het essentieel middelen te testen in diermodellen om de werkzaamheid en de veiligheid te kunnen inschatten voordat het middel in dieren of mensen wordt gebruikt. Deze middelen zijn noodzakelijk om besmette dieren of mensen te behandelen of om te voorkomen dat meer dieren of mensen besmet raken met het nieuwe coronavirus.</p>
3.3	<p>Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Muizen: 700 Hamsters: 620 Fretten: 248 Varkens: 248 Nertsen: 248 Katten: 108</p>
3.4	<p>Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>De dieren kunnen ziek worden door infectie met het nieuwe coronavirus. Op basis van kennis over andere coronavirussen is te verwachten dat de meeste dieren geen tot milde ademhalingsproblemen of niet specifieke ziekteverschijnselen (minder activiteit, minder eetlust, etc.) zullen vertonen. Negatieve gevolgen voor het welzijn ontstaan daarnaast door het hanteren van de dieren voor de bemonsteringen (bloed, swabs en luchtweg spoelingen) en de behandelingen (injecties van middelen of virussen).</p>



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

## 4 Drie V's

- |     |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <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. | Proefdieren zijn nodig voor dit project, omdat de complexe samenhang tussen het virus en de drager van de infectie alleen in een levend model onderzocht kan worden. Helaas zijn er geen dierproefvrije alternatieven voor dit onderzoek beschikbaar. Alleen de kansrijkste vaccins of medicijnen, zoals voorafgaand onderzocht is in het laboratorium, zullen in het dier worden getest.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4.2 | <b>Vermindering</b><br>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.                                                         | Het aantal dieren is ingeschat onder voorwaarde dat deze diersoort het beste model is. Omdat na de eerste experimenten alleen de een of twee meest geschikte modellen voor verder onderzoek gebruikt gaan worden, zullen geen verdere studies in minder geschikte diermodellen worden gedaan. Experimenten in katten worden gedaan om te bepalen of zij van het virus ziek kunnen worden en of zij het virus kunnen verspreiden. Indien dit het geval is kunnen er ook vaccins voor katten in katten worden getest.<br>De vaccins of medicijnen worden zorgvuldig geselecteerd in het laboratorium om alleen de meest veelbelovende middelen in dieren te testen. Het aantal benodigde dieren zal statistisch doorgerekend worden per experiment. |

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

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum \_\_\_\_\_

Beoordeling achteraf \_\_\_\_\_



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research

T.a.v. dr. 10.2.g

10.2.g

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
www.zbo-ccd.nl

T 0900 28 000 28 (10 ct /min)

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD4010020209446-1

Datum 11 mei 2020

Betreft Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven

**Bijlagen**

1

Geachte dr. 10.2.g

Wij hebben op 8 mei 2020 een wijziging ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446. Uw wijziging is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD4010020209446-1.

#### **Wacht met het doorvoeren van de wijziging**

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn ontvangen. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw wijziging. Als wij nog informatie nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u de wijzigingen doorvoeren in uw project.

#### **Factuur**

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

#### **Meer informatie**

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage: - Factuur



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g

T.a.v. crediteurenadministratie

10.2.g

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
www.zbo-ccd.nl

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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD4010020209446-1

## Factuur

Factuurdatum 11 mei 2020  
Vervaldatum 10 juni 2020  
Factuurnummer 2094461  
Betreft Factuur Wijziging projectvergunning dierproeven  
Ordernummer: WUR1365766

### Omschrijving

### Bedrag

Betaling leges projectvergunning dierproeven  
Betreft aanvraag AVD4010020209446-1

€ 1.389,-

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL 29 INGB 070.50.01.512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93118, 2509 AC te 's Gravenhage.

**Van:** [Info-zbo](#)  
**Aan:** "DEC WUR"  
**Onderwerp:** SPOED: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 11 mei 2020 11:58:35  
**Bijlagen:** [NTS\\_ontsmet.pdf.html](#)  
[Toelichting wijziging AVD4010020209664.pdf.html](#)  
[2020.D-0007-DAP \(2\).pdf.html](#)  
[2020.D-0007-PP \(3\).pdf.html](#)  
[Aanvraag wijziging tek.pdf.html](#)

---

Geachte leden van DEC-WUR,

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" aanvraagnummer: AVD4010020209446-1.

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

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

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

De CCD verzoekt u **zo spoedig mogelijk**, na 11 mei 2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommekeer per e-mail aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groeten,

CCD

**Van:** DEC WUR  
**Aan:** "Info-zbo"  
**Onderwerp:** RE: SPOED: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 11 mei 2020 12:26:44

Geachte CCD,

Deze wijziging staat op dit moment al op de agenda voor de reguliere vergadering van 18-05-2020. Ik overleg met de voorzitter of het veel tijdswinst op zal leveren als de DEC deze wijziging via een schriftelijke ronde beoordeelt.

Met vriendelijke groeten,

10.2.g

secretaris DEC-WUR

10.2.g

10.2.g

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

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

**Van:** Info-zbo

**Verzonden:** maandag 11 mei 2020 11:59

**Aan:** DEC WUR

**Onderwerp:** SPOED: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD4010020209446-1

Geachte leden van DEC-WUR,

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" aanvraagnummer: AVD4010020209446-1.

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

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

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

De CCD verzoekt u **zo spoedig mogelijk**, na 11 mei 2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per

omgegaande per e-mail aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groeten,

CCD

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

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

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

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

**Van:** [Info-zbo](mailto:Info-zbo)  
**Aan:** "Vergunningenloket"; 10.2.g  
**Cc:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 11 mei 2020 12:36:21  
**Bijlagen:** [DEC-advies opgevraagd 4010020209446-1.pdf](#)  
[Ontvangstbevestiging Wijziging 4010020209446-1.pdf](#)  
[Factuur 2094461.pdf](#)

---

Geachte dr. 10.2.e

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw wijziging 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)**



12

**Van:** Info-zbo  
**Aan:** 10.2.g  
**Onderwerp:** RE: Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 11 mei 2020 14:17:49  
**Bijlagen:** [Ontvangstbevestiging Wijziging 4010020209446-1.pdf](#)

---

Geachte heer 10.2.e

In bijgevoegde ontvangstbevestiging van wijziging AVD4010020209446-1 zijn de leges vastgesteld op € 1389, omdat het een wijziging betreft op 2 bijlagen dierproeven. Gaan jullie hiermee akkoord? Omdat in het wijzigingsformulier jullie de leges hadden staan op € 884.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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)

---

**Van:** Info-zbo

**Verzonden:** maandag 11 mei 2020 12:36

**Aan:** 'Vergunningenloket'; 10.2.g

**cc:** 10.2.e

**Onderwerp:** Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1

Geachte dr. 10.2.e

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw wijziging 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)

11

**Van:** Vergunningenloket  
**Aan:** Info-zbo  
**Onderwerp:** RE: Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 11 mei 2020 15:52:33

13

Beste mevrouw 10.2.e

Excuus! Ja dat is akkoord.

Vriendelijke groet,

10.2.e

Aanwezig maandag t/m donderdag 8.00 – 16:30, vrijdag bereikbaar 8.00 – 16:30

10.2.g

10.2.g afdeling 10.2.e

10.2.g

10.2.e

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

[www.disclaimer-nl.wur.nl](http://www.disclaimer-nl.wur.nl)

**From:** Info-zbo

**Sent:** maandag 11 mei 2020 14:18

**To:** Vergunningenloket

**Subject:** RE: Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven  
AVD4010020209446-1

Geachte heer 10.2.e

In bijgevoegde ontvangstbevestiging van wijziging AVD4010020209446-1 zijn de leges vastgesteld op € 1389, omdat het een wijziging betreft op 2 bijlagen dierproeven.

Gaan jullie hiermee akkoord? Omdat in het wijzigingsformulier jullie de leges hadden staan op € 884.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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)

**Van:** Info-zbo

**Verzonden:** maandag 11 mei 2020 12:36

**Aan:** 'Vergunningenloket' 10.2.g

cc 10.2.e

**Onderwerp:** Ontvangstbevestiging Wijziging projectvergunning dierproeven  
AVD4010020209446-1

Geachte dr. 10.2.e

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw wijziging 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

12

11

**T: 0900 2800028**

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

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

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

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

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

**Van:** DEC WUR  
**Aan:** "Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)"  
**Onderwerp:** DEC-advies AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 18 mei 2020 13:55:15  
**Bijlagen:** DEC-advies BRIEF AVD9446-1.pdf.html

---

Geachte CCD,  
Bijgaand ontvangt u het DEC-advies dat de DEC heeft uitgebracht over de wijziging betreffende AVD4010020209446-1

Met vriendelijke groeten,

10.2.g

secretaris DEC-WUR  
10.2.g

10.2.g

*intranet:* <https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijssupport/dierproeven/>  
aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

-----  
Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Postbus 65 | 8200 AB Lelystad

Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

15

Wageningen  
University & Research

Dierexperimenten  
Commissie WUR

Geachte CCD,

Onderstaand het advies dat de DEC-WUR geeft aangaande het project "Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions",,

#### A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD4010020209664-1**
2. Titel van het project: Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions
3. Titel van de NTS: Nieuw coronavirus SARS-CoV-2: Opzetten van een diermodel voor het testen van vaccins en medicijnen op werkzaamheid en veiligheid
4. Type aanvraag: wijziging projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:  
DEC-WUR  
10.2.e  
Secretaris: 10.2.g
6. Adviestraject  
Ontvangen door DEC: 11-05-2020  
Aanvraag compleet: 11-05-2020  
In vergadering besproken: 18-05-2020  
Termijnonderbreking(en) : n.v.t.  
Besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen: n.v.t.  
Aanpassing aanvraag: n.v.t.  
Advies aan CCD: zie datum brief
7. De Instantie voor Dierenwelzijn heeft een positief oordeel over de kwaliteit van de aanvraag uitgebracht en de DEC heeft dit in haar overweging betrokken.
8. Eventueel horen van aanvrager  
N.v.t.

DATUM  
18 mei 2020

ONDERWERP  
aanvraag wijziging  
projectvergunning  
AVD4010020209446-1

ONS KENMERK  
AVD4010020209446-1

POSTADRES  
10.2.g

BEZOEKADRES  
10.2.g

INTERNET  
www.wur.nl

KvK NUMMER  
09098104

CONTACTPERSOON  
10.2.e

TELEFOON  
10.2.e

E-MAIL  
10.2.g

DATUM  
18 mei 2020

ONS KENMERK  
AVD4010020209446-1

PAGINA  
2 van 5

#### 9. Correspondentie met de aanvrager

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

Er zijn geen vragen gesteld over de nu voorgestelde wijziging.

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

N.v.t.

### **B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

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

### **C. Beoordeling (inhoud)**

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

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van de aanvraag is het ontwikkelen van diermodellen voor het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 en het testen van interventies zoals vaccins en medicijnen tegen dit virus in het betreffende model. Het uiteindelijke doel van de aanvraag is een bijdrage leveren aan de bestrijding en behandeling van deze voor de mens en dier nieuwe ziekteverwekker. De DEC heeft vastgesteld dat er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen en dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.
5. De belanghebbenden en hun morele waarden in het project zijn:
  - Proefdieren: zij ervaren maximaal matig ongerief door de handelingen en de ziekteverschijnselen. De DEC schat dit in als een reëel belang van grote morele waarde.
  - De mens heeft een gezondheidsbelang van grote morele waarde. Het COVID-19 virus is nieuw voor de mens. Het verspreidt zich snel wereldwijd en de mortaliteit wordt op 2% geschat. De DEC schat het gezondheidsbelang voor de mens in als groot.
  - Doeldieren hebben een gezondheidsbelang van reële morele waarde. Er zijn een klein aantal infecties bij dieren gemeld. De DEC waardeert dit als een reëel belang.
  - De maatschappij heeft een economisch belang. Bedrijven sluiten tijdelijk en de economie staat onder druk. De DEC schat dit in als een groot belang met reële morele waarde.
  - De onderzoekers: hebben een wetenschappelijk en economisch belang. De DEC schat het wetenschappelijk belang in als een belang van grote morele waarde gezien het feit dat dit een voor de mens volkomen nieuw virus is. Het economisch belang voor de onderzoekers waardeert de DEC als een reëel belang van beperkte morele waarde.

- Farmaceutische bedrijven: hebben een groot maatschappelijk en potentieel economisch belang bij het ontwikkelen van interventies tegen COVID-19. De DEC waardeert dit als grote waarde voor het maatschappelijk belang, maar voor het economische belang van beperkte morele waarde.
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. Experimenten worden in High Containment (hBSLIII) uitgevoerd.

DATUM  
18 mei 2020

ONS KENMERK  
AVD4010020209446-1

PAGINA  
3 van 5

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

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

#### *Welzijn dieren*

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
  - voor wat betreft de varkens en nertsen: niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)  
De keuze hiervoor is realistisch ingeschat en geclassificeerd.
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen om bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, ook binnen de beperking van een High Containment omgeving.
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "matig" realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: ziekteverschijnselen van COVID-19 waaronder ademhalingsproblemen, biotechnische handelingen (al dan niet onder sedatie) ter verkrijging van monstermateriaal zoals bloedafname, longspoelingen en swabben, plaatsen van temperatuurtransponders onder narcose, toediening van virus, potentiële vaccins en teststoffen, stress van hanteren, euthanasie. Niet alle voorgenoemde bronnen van ongerief zullen voor alle dieren van toepassing zijn. Omdat het een nieuw ziektemodel betreft is het van belang dat humane eindpunten en momenten van observaties zorgvuldig worden afgestemd met de IvD om ernstig ongerief te voorkomen.
12. Naast ongerief is er geen sprake van aantasting van integriteit van het dier anders dan als gevolg van de proefbehandelingen. Aantasting van integriteit bestaat uit biotechnische handelingen en euthanasie.
13. De DEC heeft vastgesteld dat, na toelichting door de onderzoeker, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken. Zie hiervoor de laatste bullet onder A.9.

### 3 V's

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

### *Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*

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

### NTS

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

### **D. Ethische afweging**

1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van diermodellen en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten, 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten zullen ondervinden?
2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft in haar afweging meegewogen dat, wanneer het project zijn uiteindelijke doel haalt, dit een bijdrage kan leveren aan het voorkomen en bestrijden van ziekte, veroorzaakt door het nieuwe COVID-19 virus, in mens en dier.  
De DEC is van mening dat het van groot belang is dat er zo snel mogelijk een goed model worden gedefinieerd voor het onderzoek naar het voorkomen en behandelen van ziekte veroorzaakt door het COVID-19 virus, zowel voor het testen van antivirale middelen, het maken van vaccins als voor het bestuderen van de pathogenese. Er zijn al veel antivirale middelen beschikbaar (zoals o.a. protease-inhibitoren, anti-HIV- middelen, Tamiflu) die op korte termijn getest zouden kunnen worden voor toepassing bij door COVID-19 veroorzaakte infecties.  
De belanghebbenden, hun morele waarden en de weging ervan is vermeld onder C.5.  
Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. Zij ervaren maximaal matig ongerief als gevolg van de handelingen binnen het project. De integriteit van de proefdieren in dit project wordt niet sterker aangetast dan gebruikelijk bij het uitvoeren van een dierproef.
3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van



COVID-19 diermodellen en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

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

DATUM

18 mei 2020

ONS KENMERK

AVD4010020209446-1

PAGINA

5 van 5

#### **E. Advies**

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

Met vriendelijke groet,

**10.2.e**

secretaris DEC WUR

**Van:** Info-zbo  
**Aan:** "DEC WUR"; "Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)"  
**Onderwerp:** RE: DEC-advies AVD4010020209446-1  
**Datum:** dinsdag 19 mei 2020 09:14:52

---

Beste 10.2.e

Het advies is in goede orde ontvangen. Hartelijk dank hiervoor.

Groeten 10.2.e

---

**Van:** DEC WUR

**Verzonden:** maandag 18 mei 2020 13:55

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

**Onderwerp:** DEC-advies AVD4010020209446-1

Geachte CCD,

Bijgaand ontvangt u het DEC-advies dat de DEC heeft uitgebracht over de wijziging betreffende AVD4010020209446-1

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

*secretaris DEC-WUR*

10.2.e

10.2.g

10.2.g

[intranet: https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/](https://intranet.wur.nl/umbraco/nl/weten-regelen/onderzoek-onderwijsupport/dierproeven/)

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

-----  
Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

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

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

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

**Van:** Info-zbo  
**Aan:** Info-zbo; "Vergunningenloket"  
**Cc:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Vervolg aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 25 mei 2020 15:07:59

---

Geachte dr. 10.2.e

De CCD heeft uw wijzigingsverzoek AVD4010020209446-1 besproken, en heeft nog één vraag alvorens zij een besluit kan nemen.

- U geeft in uw wijziging aan dat de katten ook gebruikt kunnen worden voor het testen van vaccins die voor katten bedoeld zijn. Voor de overige diersoorten wordt dit niet specifiek benoemd. Kunt u bevestigen dat de overige diersoorten (waaronder de nertsen) enkel gebruikt zullen worden voor onderzoek naar vaccins voor mensen?

De behandeltermijn van uw aanvraag wordt opgeschort totdat uw aanvulling is ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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

.....  
Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
**T: 0900 280028**  
**E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)**

**Van:** Vergunningenloket  
**Aan:** Info-zbo; Info-zbo  
**Cc:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Vervolg aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1  
**Datum:** woensdag 27 mei 2020 12:17:02

Beste 10.2.e

Bij deze het antwoord van de onderzoeker 10.2.e op de vraag van de CCD:  
 Inderdaad hebben wij dit voor de andere diersoorten niet specifiek genoemd. Wij verwachten dat er geen belangstelling is om veterinaire SARS-CoV-2 vaccins te ontwikkelen, behalve mogelijk een vaccin voor katten. Hamsters, muizen, fretten, varkens en nertsen zullen worden gebruikt voor het testen van humane vaccins of antivirale middelen, en katten uitsluitend voor veterinaire vaccins of antivirale middelen.  
 Als er nog aanvullende vragen zijn dan horen wij het graag.

Met vriendelijke groeten

10.2.e

Vriendelijke groet,

10.2.e

Aanwezig maandag t/m donderdag 8.00 – 16:30, vrijdag bereikbaar 8.00 – 16:30

10.2.g

10.2.g afdeling 10.2.e

10.2.g

10.2.e

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

[www.disclaimer-nl.wur.nl](http://www.disclaimer-nl.wur.nl)

**From:** Info-zbo

**Sent:** maandag 25 mei 2020 15:08

**To:** Info-zbo ; Vergunningenloket

**Cc:** 10.2.e

**Subject:** Vervolg aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven AVD4010020209446-1

Geachte dr. 10.2.e

De CCD heeft uw wijzigingsverzoek AVD4010020209446-1 besproken, en heeft nog één vraag alvorens zij een besluit kan nemen.

- U geeft in uw wijziging aan dat de katten ook gebruikt kunnen worden voor het testen van vaccins die voor katten bedoeld zijn. Voor de overige diersoorten wordt dit niet specifiek benoemd. Kunt u bevestigen dat de overige diersoorten (waaronder de nertsen) enkel gebruikt zullen worden voor onderzoek naar vaccins voor mensen?

De behandeltermijn van uw aanvraag wordt opgeschort totdat uw aanvulling is ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

T: 0900 2800028

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

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te

verwijderen.

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

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

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

**Van:** 10.2.e namens Secretariaat OBDA  
**Aan:** 10.2.g  
**Cc:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Wijziging besluit aanvraag AVD4010020209446-1  
**Datum:** donderdag 28 mei 2020 11:48:00  
**Bijlagen:** [Beschikking AVD4010020209446-1.pdf](#)  
[DEC advies BRIEF AVD9446-1.pdf](#)

---

19

Geachte Dr 10.2.e

In de bijlage treft u het besluit op uw digitaal ontvangen wijziging van uw projectvergunning AVD4010020209446-1.

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 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Wageningen Research  
t.a.v. Dr. 10.2.e

10.2.g

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD4010020209446-1

**Uw referentie**

uw ref

**Bijlagen**

1

Datum 28 mei 2020

Betreft Beslissing Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven

Geachte Dr. 10.2.e

Op 8 mei 2020 hebben wij uw aanvraag voor wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" met aanvraagnummer AVD4010020209446, waarvoor op 16 maart 2020 een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD4010020209446-1. Met de aangevraagde wijziging van de eerder verleende vergunning beoogt u nieuwe dierproeven met katten en nertsen toe te voegen aan de vergunning. Wij hebben uw wijzigingsaanvraag beoordeeld.

**Beslissing**

Wij wijzen uw wijzigingsaanvraag toe. Dit betekent dat het op grond van artikel 10a, lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) is toegestaan de in de wijzigingsaanvraag beschreven dierproeven onder de vergunning voor het project "Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions" uit te voeren. Hierna kunt u lezen op grond van welke overwegingen wij tot deze beslissing zijn gekomen.

**Procedure**

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR (hierna: de DEC). Dit advies is opgesteld op mei 2020. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

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

*Nadere vragen aanvrager*

Op 25 mei hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op het gebruik van de dieren voor het testen van veterinaire vaccins. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

**Datum**

28 mei 2020

**Onze referentie**Aanvraagnummer  
AVD4010020209446-1**Overwegingen**

Op grond van de bovenstaande stukken zijn wij van mening dat de toe te voegen dierproeven toelaatbare wijzigingen betreffen van het project, waarvoor op 16 maart 2020 een vergunning is verleend.

Bij de beantwoording van onze vragen heeft u aangegeven hamsters, muizen, fretten, varkens en nertsen alleen te gebruiken voor humane vaccins of antivirale middelen. Wanneer u voor deze diersoorten ook veterinaire vaccins of antivirale middelen wilt testen, dient dit apart aangevraagd en beoordeeld te worden.

Aan de vergunning worden de volgende dierproeven toegevoegd:

<b>3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates</b>			
	<b>Diersoort</b>	<b>Aantal dieren</b>	<b>Ongerief</b>
	Katten	44	100% matig
	Nertsen	88	100% matig
<b>3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19</b>			
	<b>Diersoort</b>	<b>Aantal dieren</b>	<b>Ongerief</b>
	Katten	64	100% matig
	Nertsen	160	100% matig

Voor het overige blijft de vergunning ongewijzigd.

U dient deze brief toe te voegen bij uw oorspronkelijke vergunning.

**Bezwaar**

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC, Den Haag.

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

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.



**Meer informatie**

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

De Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:

**10.2.g**

Drs. F. Braunstahl

Bijlagen

- DEC-advies

**Datum**

28 mei 2020

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD4010020209446-1

**Van:** Info-zbo  
**Aan:** 10.2.g  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD4010020209446-1  
**Datum:** maandag 6 juli 2020 15:21:21

---

Geachte DEC Wageningen UR,

Op 8 mei-2020 hebben wij een aanvraag voor een wijziging op een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Novel Coronavirus SARS-Cov-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions' met aanvraagnummer AVD4010020209446-1.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op verheldering van het gebruik van dieren voor het testen van veterinaire vaccins. De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 28 mei 2020.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de antwoorden op de C-vragen.

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

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

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

T: 0900 2800028

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

10.2.e

Van: 10.2.e  
Verzonden: maandag 11 mei 2020 12:22  
Aan: 10.2.e  
Onderwerp: RE: Spoedwijziging Covid-19 4010020209446-1

Hoi,

Dit betreft een wijziging van 2 bijlagen dierproeven. Zij mogen dus 1389 euro betalen.

Groeten,

10.2.e

#### Wijzigingen

Eén dierproef in het project € 884,-

Meerdere dierproeven in het project € 1.389,-

---

Van: 10.2.e  
Verzonden: maandag 11 mei 2020 11:51  
Aan: 10.2.e  
Onderwerp: Spoedwijziging Covid-19 4010020209446-1

Hoi 10.2.e

Afgelopen vrijdag een spoedwijziging ontvangen betreft projectvergunning 4010020209446-1.

Ze gaan 2 diersoorten (katten en fretten) toevoegen aan het onderzoek. Volgens mij 11.1

11.1

Zijn de leges dan nog steeds € 884?

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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)

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** maandag 11 mei 2020 12:38  
**Aan:** Kasbeheer  
**Onderwerp:** Factuur 2094461  
**Bijlagen:** Factuur 2094461.pdf

Beste collega's,

In de bijlage tref je factuur AVD4010020209446-1.

Graag verwerken.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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)

10.2.e

Van: 10.2.e  
 Verzonden: maandag 11 mei 2020 13:44  
 Aan: 10.2.e  
 Onderwerp: Re: Spoedwijziging Covid-19 4010020209446-1

Dan moeten ze nog wel akkoord geven op dat hogere bedrag. Dat kan per e-mail.  
 Vergelijk als jij bij de bakker een brood wilt kopen voor 1 euro, en het blijkt 3 euro te kosten.....dan moet je nog kunnen zeggen: laat dan maar zitten.

Verstuurd vanaf mijn iPhone

Op 11 mei 2020 om 12:25 heeft 10.2.e het volgende geschreven:

Ok dankje!

Zelf hebben ze € 884 ingevuld 🙄

Van: 10.2.e  
 Verzonden: maandag 11 mei 2020 12:22  
 Aan: 10.2.e  
 Onderwerp: RE: Spoedwijziging Covid-19 4010020209446-1

22

Hoi,

Dit betreft een wijziging van 2 bijlagen dierproeven. Zij mogen dus 1389 euro betalen.

Groeten,

10.2.e

Wijzigingen

Eén dierproef in het project € 884,-

Meerdere dierproeven in het project € 1.389,-

Van: 10.2.e  
 Verzonden: maandag 11 mei 2020 11:51  
 Aan: 10.2.e  
 Onderwerp: Spoedwijziging Covid-19 4010020209446-1  
 Hoi 10.2.e

Afgelopen vrijdag een spoedwijziging ontvangen betreft projectvergunning 4010020209446-1.

Ze gaan 2 diersoorten (katten en fretten) toevoegen aan het onderzoek. Volgens mij 11.1

11.1

Zijn de leges dan nog steeds € 884?

Met vriendelijke groet,

10.2.e

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)

10.2.e

**Van:** Info-zbo  
**Verzonden:** dinsdag 19 mei 2020 09:14  
**Aan:** 10.2.e  
**Onderwerp:** FW: DEC-advies AVD4010020209446-1

Nieuwe dec advies

Gr 10.2.e

---

**Van:** DEC WUR  
**Verzonden:** maandag 18 mei 2020 13:55  
**Aan:** 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'  
**Onderwerp:** DEC-advies AVD4010020209446-1

14

Geachte CCD,

Bijgaand ontvangt u het DEC-advies dat de DEC heeft uitgebracht over de wijziging betreffende AVD4010020209446-1

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

10.2.e

secretaris DEC-WUR  
10.2.e

10.2.g

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

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

10.2.e

Van: 10.2.e  
 Verzonden: dinsdag 19 mei 2020 10:43  
 Aan: 10.2.e  
 Onderwerp: Toewijzing AVD4010020209446-1

1<sup>e</sup> 10.2.e  
2<sup>e</sup>

Dit betreft een spoedaanvraag, dus wil ik graag vandaag afmaken als het lukt, en als het niet lukt, wil ik graag dat jij deze woensdag naar het bestuur stuurt alstublieft ☺

Groeten,  
10.2.e

Van: Info-zbo  
 Verzonden: dinsdag 19 mei 2020 09:14  
 Aan: 10.2.e  
 Onderwerp: FW: DEC-advies AVD4010020209446-1

25

Nieuwe dec advies

Gr 10.2.e

Van: DEC WUR 10.2.g  
 Verzonden: maandag 18 mei 2020 13:55  
 Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)' <info@zbo-ccd.nl>  
 Onderwerp: DEC-advies AVD4010020209446-1

14

Geachte CCD,

Bijgaand ontvangt u het DEC-advies dat de DEC heeft uitgebracht over de wijziging betreffende AVD4010020209446-1

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

secretaris DEC-WUR

10.2.e

10.2.g

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

aanwezig: ma+di:8-16:30, wo+do: 8-14:30

-----

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van 10.2.g is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.



10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** dinsdag 19 mei 2020 20:14  
**Aan:** Info-zbo; 10.2.e  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap

**Categorieën:** Dossier: 10.2.e

Dag allen,

Ik kan 11.1

Groet, 10.2.e

---

**Van:** Info-zbo  
**Verzonden:** dinsdag 19 mei 2020 18:08  
**Aan:** 10.2.e  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Spoedaanvraag in jullie bestuursmap

Beste bestuursleden (excl. 10.2.e)

Er staat een spoedwijzigingsaanvraag in jullie bestuursmap voor schriftelijke afhandeling. Graag jullie reactie zo snel als mogelijk naar de info-ZBO mailbox.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028

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

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** dinsdag 19 mei 2020 20:41  
**Aan:** 10.2.e Info-zbo  
**CC:**  
**Onderwerp:** RE: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap  
**Categorieën:** Dossier: 10.2.e

Beste allen,

- Wijziging valt binnen de kaders van de oorspronkelijke doelstelling.
- De toevoeging van de diersoorten kat en nertsen past binnen de scope van dit project.

Met het bureau en 10.2.e 11.1

Groet,

10.2.e

-----  
10.2.e

Bestuurslid CCD

Mobiel 10.2.e

---

**Van:** 10.2.e

**Verzonden:** dinsdag 19 mei 2020 20:14

**Aan:** Info-zbo ; 10.2.e

**CC:** 10.2.e

**Onderwerp:** RE: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap

Dag allen,

Ik kan 11.1

Groet, 10.2.e

---

**Van:** Info-zbo <zbo-ccd@rvo.nl>

**Verzonden:** dinsdag 19 mei 2020 18:08

**Aa**

10.2.e

**CC:**
**Ond**

Beste bestuursleden (excl. 10.2.e)

Er staat een spoedwijzigingsaanvraag in jullie bestuursmap voor schriftelijke afhandeling. Graag jullie reactie zo snel als mogelijk naar de info-ZBO mailbox.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen

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

.....

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....  
**T: 0900 280028**

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



## Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118  
2509 AC Den Haag  
www.centralecommissiedierproeven.nl

Datum 19 mei 2020

Betreft Adviesnota bij wijzigingsaanvraag AVD20209446-1

### Proces

Voor aanvraag AVD20209446 is een wijzigingsverzoek ingediend. Deze is geregistreerd als AVD20209446-1. Het project is getiteld "Novel Coronavirus SARS-CoV-2: Establishing a COVID-19 animal model and testing of interventions".

Er zijn geen eerdere meldingen/wijzigingen geweest op deze vergunning.

Er is geen aanvullende correspondentie geweest met de aanvrager en de DEC.

### Inhoud wijziging

De wijziging betreft het toevoegen van 248 nertsen en 108 katten aan de vergunning. Nertsen zullen gebruikt worden voor het opzetten van een diemodel waarin middelen getest kunnen worden voor toepassing in mensen.

Katten zullen worden ingezet voor het opzetten van een diemodel, waarin middelen getest worden die voor behandeling van katten kunnen worden gebruikt. In de oorspronkelijke aanvraag stond alleen de behandeling van mensen genoemd. Bij katten wordt ook getest of katten onderling elkaar kunnen besmetten met SARS-CoV-2.

### Reden wijziging

Citaat: "Recently, infections of cats with SARS-CoV-2 were reported, both in cats that were kept as pets in households of SARS-CoV-2 infected patients (<https://promedmail.org/promed-post/?id=7151215>), as well as by experimental infection (Shi et al., 2020).

Since humans and cats live closely together, the question arose whether cats can be a source of infection for humans, and whether the virus can be transmitted amongst cats. This question shall be addressed by experimentally infecting cats, however, our license does not include cats as experimental animals.

At the end of April, SARS-CoV-2 infections of minks were reported (<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/04/26/kamerbrief-infectie-van-nertsen-met-sars-cov-2>) on two mink farms in Noord-Brabant. Research by other scientists showed that ferrets can be infected, but ferrets show either no or very mild clinical symptoms. In the affected minks, respiratory as well as gastrointestinal disease was

10.2.e  
Met opmerkingen 11.1 : Zou het 11.1

10.2.e  
Met opmerkingen 11.1 Misschien een detail maar ik 11.1 Ik neem aan 11.1

observed, which is very similar to the human disease. This suggests that minks could be a good model to study SARS-CoV-2 infections, and subsequently test interventions. The procedures that will be performed in minks correspond to the procedures that are described for ferrets. Therefore, this amendment requests adding cats and minks to the current license. If cats indeed can either get sick upon SARS-CoV-2 infection, or if they can spread the virus to other cats (and thus likely also to humans), vaccines designed for use in cats can be tested subsequently. Given the catastrophe the current outbreak is causing in the human population, it is relevant to elucidate the role of cats in transmission of SARS-CoV-2. If the virus can efficiently spread amongst cats, additional measures may need to be taken in order to control COVID-19. Minks will be used as a model for the human disease, and interventions designed for use in humans can be tested in minks."

#### **Belangrijkste punten uit het DEC advies**

De DEC heeft geen vragen gesteld n.a.v. de wijziging.

De DEC beoordeling (C) en het DEC advies (D) zijn onveranderd gebleven t.o.v. het oorspronkelijke advies, met uitzondering van de rode tekst die betrekking heeft op de nu aangevraagde wijziging.

Citaten uit DEC advies:

C9 Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:  
 voor wat betreft de varkens en nertsen: niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)

De keuze hiervoor is realistisch ingeschat en geëvalueerd.

#### **D Ethische afweging**

1. De centrale morele vraag van het project is: weegt het vergaren van kennis omtrent SARS-CoV-19 door het opzetten van diermodellen en het daarin testen van interventies hiertegen op tegen het maximaal matige ongerief dat maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten, 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten zullen ondervinden?

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

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

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

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

3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar het ontwikkelen van COVID-19 diermodellen en het testen van interventies met maximaal matig ongerief voor maximaal 700 muizen, 620 hamsters, 248 fretten, 248 varkens, 248 nertsen en 108 katten. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag.

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

De DEC adviseert de wijziging te vergunnen.

#### Terugkoppeling aan DEC

Het DEC advies is helder en navolgbaar. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de antwoorden op de C-vragen.

#### Samenvatting

Het wijzigingsverzoek bevat voldoende informatie over welke experimenten zullen worden toegevoegd, de keuze van de nieuwe diersoorten, en de onderbouwing van de dieraantallen. Het DEC advies kan ten grondslag liggen aan het besluit.

De toevoeging van de diersoorten past binnen de scope van dit project. Naast het opzetten van het diermodel in katten, worden ook enkele katten ingezet voor testen van besmettelijkheid tussen katten. Hoewel dit niet de primaire scope van het oorspronkelijke project was, kan dit wel onder de oorspronkelijke doelstelling "The overall goal of the project is to contribute to reducing the global impact of COVID-19 by characterizing the virus and by testing the efficacy of various interventions for preventing disease (vaccines) or treating disease (antivirals, or other treatments)" vallen. Door toevoeging van enkele katten aan dit project, kan deze informatie gebruikt worden voor remmen van verdere verspreiding van het virus. Hoe zit het met de nertsen die ze toevoegen: als die wel prima passen dan zou ik

#### Voorstel secretariaat

Het Secretariaat stelt voor het DEC advies te volgen, en deze wijziging te vergunnen.

De volgende dierproeven worden hiermee aan de vergunning toegevoegd:

3.4.4.1 Establishment of a COVID-19 model and assessment of virulence of isolates	Diersoort	Aantal dieren	Ongerief

10.2.e

Met opmerkingen

Er is een klein risico dat ze

11.1

11.1 Ik heb een bestandje bij in de map gezet  
AVD20209446-  
1h\_Toelichting+Beleidsregels+meldingen\_definitief.  
Zou je evt naar kunnen verwijzen. Dit heb ik 10.2.e  
bij de vorige spoedaanvraag ook aangeraden. (Figuur  
2. Beslisboom meldingen, wijzigingen en nieuwe  
aanvragen.)

	Katten	44	100% matig
	Nertsen	88	100% matig
<b>3.4.4.2 Dose, safety and efficacy of interventions against COVID-19</b>			
	<b>Diersoort</b>	<b>Aantal dieren</b>	<b>Ongerief</b>
	Katten	64	100% matig
	Nertsen	160	100% matig

Voor het overige blijft de vergunning ongewijzigd.

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** woensdag 20 mei 2020 09:22  
**Aan:** Info-zbo; 10.2.e  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap  
  
**Categorieën:** Dossier: 10.2.e

Beste LLEN,

In het oorspronkelijke project worden 4 diersoorten gebruikt om het beste diersmodel voor de mens te selecteren. In de wijziging worden nu 2 extra diersoorten toegevoegd. De nerts als mogelijk model voor de mens en de kat om de verspreiding in de kat te onderzoeken en om een mogelijk vaccin te ontwikkelen voor de kat. Met de toevoeging van de kat wordt de doelstelling van het project iets verruimd, echter het blijft binnen de doelstelling namelijk een bijdrage leveren aan vaccin ontwikkeling. De nerts wordt slechts als potentieel diersmodel voor de mens ingezet, althans zo heb ik het gelezen, dan is dat een 10.2.g en die wijziging valt dan binnen het oorspronkelijke project.

Wanneer de nerts echter net als de kat ook gebruikt gaat worden om vaccins te ontwikkelen voor de nertsenuhouderij, dan ontstaat er echter een andere situatie. De nertsenuhouderij dient wettelijk binnen afzienbare tijd in Nederland beëindigd te worden en dus zou een aanvraag voor een vaccinontwikkeling voor die diersoort apart aangevraagd en beoordeeld moeten worden.

Vriendelijke groet,

10.2.e

From: Info-zbo

Sent: Tuesday, May 19, 2020 6:08 PM

To: 10.2.e

Cc:

Subject: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap

Beste bestuursleden (excl. 10.2.e)

Er staat een spoedwijzigingsaanvraag in jullie bestuursmap voor schriftelijke afhandeling. Graag jullie reactie zo snel als mogelijk naar de info-ZBO mailbox.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen

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

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028

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

27



10.2.e

31

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** woensdag 20 mei 2020 13:38  
**Aan:** 10.2.e  
**CC:**  
**Onderwerp:** RE: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap  
**Categorieën:** Dossier: 10.2.e

LS,  
I principe 11.1  
11.1 Met hartelijke groet,  
10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** woensdag 20 mei 2020 09:22  
**Aan:** Info-zbo ; 10.2.e  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Spoedaanvraag in jullie bestuursmap

30

Beste LLEN,

In het oorspronkelijke project worden 4 diersoorten gebruikt om het beste diersmodel voor de mens te selecteren. In de wijziging worden nu 2 extra diersoorten toegevoegd. De nerts als mogelijk model voor de mens en de kat om de verspreiding in de kat te onderzoeken en om een mogelijk vaccin te ontwikkelen voor de kat. Met de toevoeging van de kat wordt de doelstelling van het project iets verruimd, echter het blijft binnen de doelstelling namelijk een bijdrage leveren aan vaccin ontwikkeling. De nerts wordt slechts als potentieel diersmodel voor de mens ingezet, althans zo heb ik het gelezen, dan is dat een 11.1 en die wijziging valt dan binnen het oorspronkelijke project.

Wanneer de nerts echter net als de kat ook gebruikt gaat worden om vaccins te ontwikkelen voor de nertsenhouderij, dan ontstaat er echter een andere situatie. De nertsenhouderij dient wettelijk binnen afzienbare tijd in Nederland beëindigd te worden en dus zou een aanvraag voor een vaccinontwikkeling voor die diersoort apart aangevraagd en beoordeeld moeten worden.

Vriendelijke groet,

10.2.e

**From:** Info-zbo <zbo-ccd@rvo.nl>  
**Sent:** Tuesday, May 19, 2020 6:08 PM

27

**To:** 10.2.e  
**CC:**  
**Subject:** Spoedaanvraag in jullie bestuursmap

Beste bestuursleden (excl. 10.2.e)  
Er staat een spoedwijzigingsaanvraag in jullie bestuursmap voor schriftelijke afhandeling. Graag jullie reactie zo snel als mogelijk naar de Info-ZBO mailbox.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Medewerker behandelen en ontwikkelen  
Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

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

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** donderdag 28 mei 2020 10:54  
**Aan:** Braunstahl, drs. F. (Ferry)  
**Onderwerp:** Beschikking AVD4010020209446-1  
**Bijlagen:** Beschikking AVD4010020209446-1.pdf

Hoi,  
Kun jij kijken of je deze beschikking mooi genoeg vindt om te versturen?  
Zo ja, kun je hem dan doorsturen aan secretariaat ter verzending?

10.2.e gaf aan dat als ze ook vaccins voor nertsen willen ontwikkelen dat 11.1 Impliciet staat het wel in de aanvraag dat ze alleen vaccins voor mensen en katten gaan testen. Ik heb het nog wel gevraagd aan de aanvrager om dit expliciet te benoemen. Is niet in projectvoorstel opgenomen (maar daar staat het impliciet ook al in), dus voor de volledigheid heb ik dat nog in de beschikking opgenomen.

Groeten  
10.2.e

10.2.e

**Van:** Braunstahl, drs. F. (Ferry)  
**Verzonden:** donderdag 28 mei 2020 11:30  
**Aan:** Secretariaat OBDA  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** FW: Beschikking AVD4010020209446-1  
**Bijlagen:** Beschikking AVD4010020209446-1.pdf

Dag collega's,

Willen jullie deze wijzigingsaanvraag verzenden?

Bedankt! Ferry

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

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** donderdag 28 mei 2020 10:54  
**Aan:** Braunstahl, drs. F. (Ferry) 10.2.e  
**Onderwerp:** Beschikking AVD4010020209446-1

Hoi,

Kun jij kijken of je deze beschikking mooi genoeg vindt om te versturen?

Zo ja, kun je hem dan doorsturen aan secretariaat ter verzending?

10.2.e gaf aan dat als ze ook vaccins voor nertsen willen ontwikkelen dat 11.1 Impliciet staat het wel in de aanvraag dat ze alleen vaccins voor mensen en katten gaan testen. Ik heb het nog wel gevraagd aan de aanvrager om dit expliciet te benoemen. Is niet in projectvoorstel opgenomen (maar daar staat het impliciet ook al in), dus voor de volledigheid heb ik dat nog in de beschikking opgenomen.

Groeten.

10.2.e

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** donderdag 28 mei 2020 12:09  
**Aan:** 10.2.e  
**Onderwerp:** FW: Wijziging besluit aanvraag AVD4010020209446-1  
**Bijlagen:** Beschikking AVD4010020209446-1.pdf; DEC advies BRIEF AVD9446-1.pdf

Hoi,

Excuses, ik ben je vergeten in de BCC te zetten.

Gr.

10.2.e

---

**Van** 10.2.e amens Secretariaat OBDA  
**Verzonden:** donderdag 28 mei 2020 11:48  
**Aan** 10.2.g  
**cc** 10.2.e  
**Onderwerp:** Wijziging besluit aanvraag AVD4010020209446-1

19

Geachte Dr 10.2.e

In de bijlage treft u het besluit op uw digitaal ontvangen wijziging van uw projectvergunning AVD4010020209446-1.

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)

---

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 10:35  
**Aan:** Secretariaat OBDA  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie  
**Bijlagen:** NTS20209446-1\_publicatie.pdf

Hoi dames,  
Kunnen jullie deze NTS publiceren?  
Geen bijzonderheden.

Groeten,

10.2.e

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 10:36  
**Aan:** Secretariaat OBDA  
**Onderwerp:** RE: Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Het betreft een wijziging overigens, maar dan kon je ook al aan het nummertje zien.

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

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 10:35  
**Aan:** Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Hoi dames,  
Kunnen jullie deze NTS publiceren?  
Geen bijzonderheden.

Groeten.

10.2.e

10.2.e

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 11:48  
**Aan:** Secretariaat OBDA  
**Onderwerp:** RE: Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Zeker wel. Goed doen is 11.1

10.2.e 11.1

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

**Van:** Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 11:47  
**Aan:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Geef niet. Maar we moeten het 11.1 Of niet?

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

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 11:46  
**Aan:** Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>  
**Onderwerp:** RE: Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Nee, deze was ook pas gisteren beschikt, dus daar was nog geen tijd voor geweest.

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

**Van:** Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 11:26  
**Aan:** 10.2.e  
**Onderwerp:** RE: Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Hoi 10.2.e

Dank voor het bestand goed in het hotfolder te hebben gezet. Dat was net niet zo. Het bestand moet 11.1  
11.1 Nu ben ik zolang mee bezig om het te zoeken, welke bestand het is.

Groet,  
10.2.e

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

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 10:36  
**Aan:** Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>  
**Onderwerp:** RE: Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Het betreft een wijziging overigens, maar dan kon je ook al aan het nummertje zien.

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

**Van:** 10.2.e  
**Verzonden:** vrijdag 29 mei 2020 10:35  
**Aan:** Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>  
**CC:** 10.2.e  
**Onderwerp:** Via e-mail verzenden: NTS20209446-1\_publicatie

Hoi dames,  
 Kunnen jullie deze NTS publiceren?  
 Geen bijzonderheden.

Groeten,  
10.2.e

36

35