

Inventaris Wob-verzoek W21-04									
nr.	Aanvraagdossier 10.2.g -2	reeds openb aar	wordt verstrekt			weigeringsgronden			
			niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	AVD 10.2.g aanvraagformulier wijziging, d.d. 20 april 2020				x		x	x	
2	AVD 10.2.g aanvraagformulier wijziging 20 april 2020 met datum stempel				x		x	x	
3	Wijziging begeleidend schrijven, d.d. 20 april 2020				x			x	
4	Wijziging NTS 20 april 2020		x					x	
5	Wijziging projectaanvraag , d.d. 20 april 2020				x			x	
6	Wijziging bijlage 4, d.d. 20 april 2020				x				
7	Wijziging bijlage 5, d.d. 20 april 2020				x			x	
8	Ontvangstbevestiging, d.d. 21 april 2020				x		x	x	
9	Kennisgeving van CCD aan VGH van opvragen DEC-advies , d.d. 21 april 2020				x		x	x	
10	Factuur, d.d. 21 april 2020				x		x	x	
11	E-mail Ontvangstbevestiging Aanvraag, d.d. 21 april 2020				x		x	x	
12	E-mail van CCD aan DEC - verzoek om uitbrengen advies, d.d. 21 april 2020				x			x	
13	E-mail van DEC aan CCD - ontvangstbevestiging van verzoek om uitbrengen advies, d.d. 21 april 2020				x		x	x	
14	Interne e-mail over factuur, d.d. 21 april 2020				x		x	x	
15	DEC-advies, d.d. 4 mei 2020				x			x	

16	Kopie van aanvraagformulier bij DEC-advies, d.d. 4 mei 2020					x		x	x	
17	Wijziging NTS, d.d. 4 mei 2020	x								
18	Wijziging projectaanvraag, d.d. 4 mei 2020					x			x	
19	Wijziging bijlage 4 d.d. 4 mei 2020					x			x	
20	Wijziging bijlage 5, d.d. 4 mei 2020					x			x	
21	Interne e-mail - werkafpraak over behandeling van spoedaanvraag, d.d. 4 mei 2020					x		x	x	
22	Interne e-mail - reactie over werkafpraak behandeling van spoedaanvraag, d.d. 4 mei 2020					x		x	x	
23	E-mail van DEC aan CCD - begeleidende e-mail bij DEC-advies, d.d. 4 mei 2020					x		x	x	
24	E-mail van CCD aan DEC - ontvangstbevestiging DEC-advies, d.d. 4 mei 2020					x		x	x	
25	interne E-mail over beoordeling spoedaanvraag, d.d. 6 mei 2020					x		x	x	
26	interne E-mail over beoordeling spoedaanvraag, d.d. 6 mei 2020					x		x		
27	Interne e-mail - interne vraag over behandeling aanvraag, d.d. 6 mei 2020					x		x	x	x
28	Interne E-mail - reactie op interne vraag, d.d. 6 mei 2020					x		x		
29	Interne E-mail - doorgestuurde reactie op interne vraag, d.d. 6 mei 2020					x		x	x	x

30	E-mail van CCD aan vergunninghouder - informatie over afhandeling aanvraag, d.d. 12 mei 2020				x		x	x	
31	E-mail van vergunninghouder aan CCD - reactie op e-mail met informatie over afhandeling aanvraag, d.d. 12 mei 2020				x		x	x	
32	Interne mailwisseling over terugbelverzoek, d.d. 12 mei 2020				x		x	x	
33	Begeleidende e-mail bij beschikking, d.d. 15 mei 2020				x		x	x	
34	Interne mail over beschikking, d.d. 15 mei 2020				x		x	x	
35	Beschikking en vergunning, d.d. 15 mei 2020				x		x	x	
36	interne E-mail-wisseling bestuur over spoedaanvraag, d.d. 7 mei 2020				x		x	x	x
37	Interne Adviesnota aan CCD, d.d. 4 mei 2020				x		x	x	
38	Interne adviesnota over aard van de wijziging, d.d. 22 mei 2020				x			x	
39	E-mail van CCD aan DEC - terugkoppeling over advisering, d.d. 10 juni 2020				x		x	x	
40	Interne e-mail over publicatie NTS, d.d. 10 juni 2020				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.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10.2.g <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie 10.2.g Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde 10.2.e KvK-nummer 10.2.g Straat en huisnummer 10.2.g 10.2.g Postbus Postcode en plaats IBAN Tenaamstelling van het rekeningnummer
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	(Titel) Naam en voorletters 10.2.e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters 10.2.e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters 10.2.e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling 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 | 10.2.g
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum | 5 - 7 - 2018
- Einddatum | 30 - 6 - 2023
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- 10.2.g
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- 10.2.g
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC | 10.2.g
- Postadres | 10.2.g
- E-mailadres | 10.2.g

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1.389,- Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- BEGELEIDEND SCHRIJVEN ; NIEUWE BIJLAGEN 4 EN 5*

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

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

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

Naam _____

Functie _____

Plaats _____

Datum 20 - 4 - 2020 _____

Handtekening _____

10.2.g-2



25 SEP 2020

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

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

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | <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
- AVD 10.2.g
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum | 5 - 7 - 2018
- Einddatum | 30 - 6 - 2023
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- 10.2.g
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- 10.2.g
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC | 10.2.g
- Postadres |
- E-mailadres |

THE [illegible]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]

[illegible text]



4 Betaalgegevens

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

Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege

Wijziging € 1389 Lege

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
-

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
 - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
 - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 10.2.e

Functie 10.2.e

Plaats 10.2.g

Datum 20 - 4 - 2020

Handtekening 10.2.e

Wijziging projectvergunning AVD 10.2.g

Betreft projectvergunning AVD 10.2.g met titel 10.2.g

De wijziging betreft het toevoegen van twee bijlagen met betrekking tot het uitvoeren van transmissie studies en het gebruik van gehumaniseerde muizen met humane long xenografts in het bestuderen van nieuwe opkomende virussen.

De toevoeging van deze bijlagen is afgestemd met de IvD. Omwille van de navolgbaarheid van de wijziging zijn niet alleen de aangepaste antwoorden op de vragen ingevuld maar zijn de aanpassingen herkenbaar in het projectvoorstel verwerkt, naast de toevoeging van de twee nieuwe bijlagen 4 en 5.

Toelichting:

Projectvergunning AVD 10.2.g, heeft ten doel 10.2.g

Echter, er is momenteel sprake van een Covid-19 pandemie veroorzaakt door een nieuw emergent virus, SARS-CoV-2, en er worden wereldwijd drastische maatregelen genomen om verspreiding in te dammen en sterfgevallen te beperken. Het actuele dieronderzoek met SARS-CoV-2 wordt derhalve verricht binnen deze projectvergunning, in samenhang met het al het andere onderzoek zoals klinisch en epidemiologisch onderzoek.

De wijziging betreft het volgende:

Tijdens deze uitbraak is duidelijk geworden dat twee belangrijke aspecten ontbraken in de oorspronkelijke projectvergunning, namelijk i) de rol van verschillende transmissieroutes (direct contact of via de lucht) van SARS-CoV-2 en toekomstige emergent virussen, en ii) de mogelijkheid om de kinetiek van virus replicatie en geassocieerde pathologie te bestuderen in een humane long (door beperkte beschikbaarheid van data van patiënten).

Voor het bestuderen van de rol van verschillende transmissieroutes (direct contact of via de lucht) van een emergent virus (zoals SARS-CoV-2), is een 4^{de} onderzoeksdoel toegevoegd met de bijbehorende **bijlage 4: "Transmission of emergent viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents"**. Informatie over transmissie routes is belangrijk ter ondersteuning van besluitvorming omtrent infectie preventie maatregelen in ziekenhuizen en andere zorginstellingen en ter verbetering van preventieve maatregelen om verdere en snellere verspreiding in de maatschappij te voorkomen. De experimenten die beschreven staan in **bijlage 4** zijn gebaseerd op bijlage 1 uit een eerder goedgekeurde projectvergunning (AVD 10.2.g).

Voor het identificeren en karakteriseren van een emergent virus als veroorzaker van ernstige long infectie, worden gehumaniseerde muizen met humane long xenografts als potentieel model toegevoegd aan projectdoelen 1 en 2. Vanwege de complexiteit en aard van de handelingen

(chirurgie) met deze dieren, staan experimenten met dit model beschreven in een aparte **bijlage 5: 10.2.g [redacted] respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model**". Vroege identificatie van het cel tropisme van een emerging virus en de geassocieerde pathologie in een humane long, zijn cruciaal in het begrijpen van de mechanismen van ziekteontwikkeling en de identificatie van eventuele preventieve of therapeutische strategieën.

De experimenten die beschreven staan in **bijlage 5** zijn gebaseerd op bijlage 1 uit een eerder goedgekeurde projectvergunning (AVD **10.2.g [redacted]**).

Na overleg met de IvD hebben we geconcludeerd dat:

1. Het doel van de studies in deze bijlagen passend zijn binnen het projectdoel en de verleende projectvergunning.
2. De opzet van de studie niet resulteert in een toename van het cumulatieve ongerief maar wel in een toename van het aantal dierproeven en betreft daarom een wijziging.



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).

- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

10.2.g

- iv) As the outbreak progresses, information about the modes of **transmission** of the causative agent among humans is critical to apply appropriate infection control measures and to slow its spread in the population.

10.2.g

d) SARS-CoV-2:

Following the identification of SARS-CoV-2 as the causative agent of an outbreak of severe respiratory disease in 2019, this virus has rapidly spread to become a pandemic (over 2 million cases worldwide within 4 months after initial identification of the virus) and be declared a PHEIC by WHO. Experimental inoculation of non-human primates has confirmed that this new virus is the causative agent of this respiratory disease. In addition, experimental infection in ferrets can lead to efficient transmission of this virus in both direct contact and indirect transmission models.

10.2.g

In addition, to the use of rodents, rabbits and ferrets, we will also use a human lung xenograft mouse model, which will allow us to study virus tropism and pathology in the human lung *in vivo*. This is of particular use for emerging respiratory viruses that infect the human lung. The rationale for including this new humanized lung xenograft mouse model is that the ability of a new virus to replicate and cause disease in an animal model, requires the presence of the appropriate target cells and sufficient homology of the virus receptors between the animal species and humans. Any differences in these factors between the animal species and humans may complicate translation to human cases, especially since patient data on pathology is often limited during these outbreaks.

We and others have previously shown that the human lung xenograft model in mice can be used to study the pathogenesis of the highly pathogenic respiratory viruses virus in the human lung. We use immunodeficient mice as the platform mice to support the successful engraftment of human lung xenografts. Human fetal lung xenografts maintained in a humanized mouse model result in the development of mature human lung tissues within 3 months after implantation. In addition to implanting human xenografts, these mice can be used to engraft the human immune system resulting in human CD45+ cells in the peripheral blood 12 weeks post engraftment of hematopoietic stem cells. This combination of human lung tissue and a human immune system allows us to study both direct effects of the virus as well as immunopathological effects, which often play a role in the pathogenesis of respiratory viruses.

10.2.g

Finally, information on the modes of transmission of the newly emerging pathogen is critical to apply appropriate infection control measures and to slow its spread in the population.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

10.2.g

4. Identification of transmission modes: (In-)direct contact and/or via the air.

10.2.g

3.3 Belang

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

10.2.g

This is particularly true in the case of studying emerging respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model, where the effect of virus infection can directly be modelled in a human lung tissue in vivo. 10.2.g

Evaluation of the transmissibility in susceptible animal species will inform us on options for infection control measures such as physical and social distancing to slow the spread of the disease in the population, as has been implemented in response to the SARS-CoV-

2 outbreak. 10.2.g

3.4 Onderzoeksstrategie

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

10.2.g

10.2.g

In addition, in case of suspected respiratory viruses, a human lung xenograft mouse model will be used (appendix 5). The human lung xenograft model will allow us to study the replication, cell tropism, associated pathology and immune response in the human lung *in vivo*, thereby facilitating the translation of experimental results to human clinical cases by direct comparison. 10.2.g

10.2.g

10.2.g

Objective 4. Investigating the transmissibility of newly emerging viruses. In order to test the transmission modes of newly emerged viruses, we will:

Selected animal species identified in **Objective 1** that are susceptible to infection with the new pathogen. Experimental set-ups to study transmissibility are currently available for ferrets, rabbits and hamsters. Parallel testing of multiple species may be required, given the rapid laboratory response required for a public health emergency. For this reason, the transmissibility via direct contact and/or via the air will be evaluated in up to two animal species (Appendix 4).

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

10.2.g

10.2.g

10.2.g

Appendix 4 describes transmission experiments in hamsters, rabbit and/or ferrets:

- i) In stage 1, susceptible animal species identified under objective 1 (appendix 1) will be inoculated with the emerging virus and serve as donors. Direct contact animals (co-housed with the inoculated donor animals) and indirect recipient animals (housed in a cage adjacent to the donor animals, these animals can only be infected via the air) will be added. Primary outcome parameters for stage 1 are virus shedding and seroconversion. A basic clinical scoring sheet will be used to determine the humane end point in this study.
- ii) In stage 2, after establishment of transmission of the novel emerging virus via direct contact or via the air, additional studies will be conducted to determine the duration of virus shedding of the donor that results in transmission to recipients, and in the case of transmission via the air, the distance which expelled infectious particles can overcome to infect recipients. If the newly emerged virus already have family members that (have) spread in humans, a direct comparison of the transmissibility of the new virus with the known virus with known public health impact will be made. The data obtained from these studies will provide important information on options for infection control. Primary outcome parameters for stage 2 are virus shedding and seroconversion. A basic clinical scoring sheet will be used to determine the humane end point in this study.

Appendix 5 describes the development and characterization of a novel human lung xenograft mouse model and its use in experimental infection with emerging respiratory viruses in 2 stages:

- i) In stage 1, we will irradiate immunodeficient mice to eliminate mouse hematopoietic stem cells to open space for reconstitution with human hematopoietic stem cells. Irradiated mice will undergo human immune system reconstitution (humanization) by the bone marrow, liver, and thymus (BLT) reconstitution method, by receiving fetal liver and thymus tissue as well as CD34+ fetal liver cells from the same donor. Following reconstitution, human fetal lung tissue from the same donor will be implanted in the irradiated mice to create explants (xenograft). The level of human immune system reconstitution in BLT mice will be assessed before infection. Humanized xenografted animals will be infected with an emerging virus via intragraft inoculation. Primary outcome parameters are tissue tropism, related pathology, virus replication kinetics and immune response at multiple time points throughout infection.
- ii) In stage 2, we will test the efficacy of up to 4 (experimental) vaccines and therapies (such as neutralizing antibodies and others), against the emerging respiratory virus, in a humanized lung xenograft mouse model. We will evaluate the efficacy of candidate preventative and/or therapeutic strategies and determine the therapeutic window for effective treatment. Primary outcome parameters are virus replication, pathology and seroconversion.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

10.2.g

10.2.g

In addition, the use of a human lung xenograft mouse model described in appendix 5, is marked by a GO/NO GO DECISION: this model will only be used for emerging viruses that are suspected to cause respiratory disease and therefore would potentially target the human lung.

10.2.g

Objective 4 will result in the determination of modes of transmission using animal species as developed in Objective 1.

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

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

Volgnummer	Type dierproef
1	10.2.g
2	10.2.g
3	10.2.g
4	Transmission of emerging viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents
5	10.2.g respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

10.2.g

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
4	Transmission of emerging viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

The introduction of a novel emerging virus in the human population can only result in an outbreak or pandemic if the virus acquires the ability to spread among humans. Knowledge on the modes of transmission, either via direct contact or via the air (via small aerosols or large droplets) will help public health experts to formulate recommendations about transmission precautions in health care settings and physical or social distancing measures.

The objective here is to characterize the transmissibility of a new emerging virus as the causative agent of disease in humans, and to provide basic information on the duration of virus shedding, and the distance over which virus is shed by an individual that can still result in the infection of another individual. If applicable, a direct comparison will be made with known virus family members of the newly emerged virus present in humans and with a known public health impact.

Susceptible animal species (rabbits, ferrets or hamsters, for which experimental transmission set-ups are available) will be inoculated with a (clinical) sample of the novel emerging virus. Direct contact animals and indirect contact animals (can only be infected via the air) will be added later. Swabs will be collected every other day to evaluate virus shedding. Blood will be collected at the end of the experiment to study seroconversion. A basic clinical scoring sheet will be used to determine the humane end point in this study. Primary outcome parameters are virus transmission as demonstrated by virus shedding (virus detection in in swabs collected from infected donor and (in-)direct contact animals) and seroconversion of exposed animals at the end of the experiment.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

General:

Upon arrival animals will be group housed. Female ferrets will receive a subcutaneous contraceptive injection (Suprelorin, 4.7mg) to avoid chronic estrus if needed. This injection does not require anesthesia.

Experiment:

Per experiment, four animals will be housed individually in special transmission cages and inoculated under anesthesia. Routes of inoculation include intranasal (IN), intratracheal (IT), intraperitoneal (IP), intramuscular (IM), oral (PO), intravenous (IV), subcutaneous (SC) inoculation. Maximum volumes for inoculation will depend on the route and species size (from mice to ferret) ranging from: IP= 1-10mL/kg, IN= 0.05-1mL, IV= 1-5mL/kg, PO= 5mL/kg, IT=0.05-5mL, IM=0.05mL/kg, SC= 1-5mL/kg.

For testing direct contact transmission, a naïve direct contact animal will be added to the same cage as the donor animal, at least six hours later to avoid inoculation with spillover of the inoculant. If the newly emerged virus is a respiratory virus, then the next day a naïve indirect recipient animal will be added to a cage adjacent to the donor animal. Direct contact between the animals is not possible so the indirect recipient animal can only be infected via the air. If the duration of virus shedding to naïve recipients is studied, animals will be added to the cages at later timepoints, to investigate if transmission can still occur (These timepoints, maximum three per virus, will be decided on upon consultation with IvD).

A typical sampling scheme may look as follows: at day 1, 3, 5, 7 and 9 after inoculation (donors) and day 1, 3, 5, 7, 9 and 11 after exposure (direct contacts and indirect recipients), rectal, throat and nasal swabs (nasal washes for hamsters) will be collected (under anesthesia) to study virus shedding. If donor and exposed animals are still positive for the presence of virus at day 9 and 11 post inoculation or exposure respectively, additional swabs will be collected (and tested daily) until no virus can be detected anymore. At day 14 (or 21 if animals are still virus positive at day 14) animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia, and serum will be collected for serological analysis.

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

The transmission model is a qualitative rather than a quantitative model. Within the influenza virus research field, where the first transmission models were developed, experiments with four inoculated donor animals are internationally accepted to study transmissibility. Therefore, the maximum number of animals per individual experiment will be 12: four donor animals, four direct contact animals and four indirect recipient animals. For basic investigation of the transmissibility of a virus, viruses are studied that do not transmit (0 out of 4 exposed animals positive), that transmit inefficiently (1 or 2 out of 4 exposed animals positive) or transmit efficiently (3 or 4 out of 4 exposed animals positive). These transmission results will be confirmed by seroconversion. Additional data will be obtained about the kinetics of virus shedding (level of shedding and duration of shedding).

B. De dieren

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

Animal species for transmission studies will be selected based on the results of the studies described in Appendix 1.

Previously experimental set-ups have been developed (and used) in our laboratory for rodents, rabbits and ferrets.

Rats, hamsters, cotton rats and guinea pigs have been shown to be susceptible to different members of the virus families of *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Paramyxoviridae*, *Alphaviridae*.

Rabbits have been used for experimental infections with viruses from the families of *Coronaviridae*, *Flaviviridae*.

Ferrets have been used for experimental infections with viruses from the families of *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* and *Coronaviridae*.

Species, origin and life stages:

Mouse (*Mus musculus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Animals can be either males or females, depending on availability.

Rat (*Rattus norvegicus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Animals can be either males or females, depending on availability.

Cotton rat (*Sigmodon hispidus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Animals can be either males or females, depending on availability.

Guinea pig (*Cavia porcellus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated.

Female animals will be used because they are smaller and easier (and thus safer) to handle.

Hamster (*Mesocricetus auratus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Female animals will be used because they can be easily group housed (for contact transmission), are smaller and easier (and thus safer) to handle.

Rabbit (*Leporidae*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 3-12 month old, healthy, unvaccinated.

Female animals will be used because they are smaller and easier (and thus safer) to handle. Females will receive injected contraceptive to prevent chronic oestrus.

Ferret (*Mustela putorius furo*) will be obtained from a ferret breeder. Animals will be 1-12 months old, healthy, unvaccinated. Female animals will be used because they are smaller and easier (and thus safer) to handle. Females may receive injected contraceptive to prevent chronic oestrus.

Estimated animal number:

-In the first experiment, one group of max 12 animals will be used. (4 donors, 4 direct contacts, 4 indirect recipients).

-When transmission via contact or via the air is demonstrated, a maximum of 3 additional experiments with 8 animals (4 donors and 4 (in-)direct contact animals) will be performed to study the duration of virus shedding from donors that results in transmission.

-When transmission via the air is demonstrated in the first experiment, a maximum of 2 additional experiments with 8 animals (4 donors and 4 indirect recipients) will be performed to study the distance over which the virus can be transmitted.

-If applicable, a direct comparison will be made with the transmissibility of a maximum of two known virus family members of the newly emerged virus present in humans and with a known public health impact. So, 2 experiments with 8 animals (4 donors and 4 (in-)direct contact animals).

If possible, experiments on e.g. duration of virus shedding and distance over which virus can be transmitted will be combined, to reduce the number of inoculated donor animals.

Total number of animals (max 2 animal species per virus, max 3 new viruses for the remaining duration of the project) = $2 \times 3 \times (12 + \max 3 \times 8 \text{ (duration of shedding)} + \max 2 \times 8 \text{ (transmission over different distance)} + \max 2 \times 8 \text{ (comparison with other virus family members)}) = \text{up to 408 animals}$

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Replacement:

10.2.g

Reduction:

If possible, animals with a similar genetic background will be used, to reduce variation between animals as much as possible.

Refinement:

10.2.g

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

10.2.g

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Not applicable

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

Ferrets, guinea pigs and rabbits will be housed in custom-made transmission cages as individual animals (30cm x 30cm x 50 cm (WxHxD)) or in pairs (35cm x 30cm x 65 (WxHxD)). Larger cages are not possible in the negatively pressurized isolators. The dimensions are chosen so that two sets of coupled transmission cages can be fitted on top of each other in one isolator.

Rodents will be housed in modified type III cages (900cm², 15cm high). The ground surface will be divided in 1/3 (1 animal) and 2/3 (1 or 2 animals) by a perforated wall that allows airflow through the cage. Water and food are available on both sides of the perforated wall.

The dimensions of both experimental transmission set-ups have previously been discussed and approved by the IvD and DEC for ferrets, rabbits and hamsters. Individually housed animals will be able to see and hear their cage mates. Carpet tiles will be used as bedding material (to prevent fomite transmission via dust particles), water and food will be provided ad libitum.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Pain relieving methods will not be used since the possible pain and discomfort will be caused by the infection. Any interference with the course of infection may affect the outcome (transmissibility) of the study.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

10.2.g

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

10.2.g

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

10.2.g

In addition, in some experiments, groups of animals will be euthanized in the early stage of infections, prior to, or at onset of disease.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Humane end points are reached when: :

10.2.g

*Daily weighing of infected animals is undesirable because of the risk of contamination via scales etcetera. Therefore the weight of the individual animals will be registered at the start of the experiment and subsequent weighing will be initiated based on the daily clinical scoring when the animal has an apparent weight loss.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Up to 75% of the animals (n= 306) may experience moderate discomfort as result of the infection. Animals that do not become infected after exposure may experience mild discomfort due to the impoverished housing and swab collection under anesthesia.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

All 408 animals will experience moderate discomfort due to housing in non-enriched cages, swabbing under anesthesia (5 up to 10 times) and euthanasia. Up to 306 animals are expected to be infected with virus (after inoculation or upon exposure to inoculated donors) and may (depending on the virus) experience up to moderate discomfort as these animals will only be euthanized at the end of the study or earlier when humane end-points are reached, prior to severe disease.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

In the end the animals will be euthanized because they cannot be re-used for other experiments because of biosafety reasons

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 10.2.g
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. 10.2.g
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---|
| 5 | 10.2.g
respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model |
- Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

10.2.g

The ability of a new virus to replicate and cause disease in an animal model, requires the presence of the appropriate target cells and sufficient homology of the virus receptors between the animal species and humans. Any differences in these factors between the animal species and humans may complicate translation to human cases. Since patient data on pathology is often lacking, here we will use a human lung xenograft mouse challenge model in 2 studies.

We previously showed that the human lung xenograft model in mice can be used to study the pathogenesis of the highly pathogenic Nipah virus in the human lung. We use immunodeficient mice as the platform mice to support the successful engraftment of human lung xenografts. Human fetal lung xenografts maintained in a humanized mouse model result in the development of mature human lung tissues within 3 months after implantation. Transplanted lung tissues rapidly vascularize and develop bronchioles (lined with columnar epithelium) and alveolar-like spaces closely resembling those seen in normal human lung tissue. In addition to implanting human xenografts, these mice can be used to engraft the human immune system resulting in human CD45+ cells in the peripheral blood 12 weeks post engraftment of hematopoietic stem cells. This combination of human lung tissue and a human immune system allows us to study both direct effects of the virus as well as immunopathological effects, which often play a role in the pathogenesis of respiratory viruses.

Objective 1. Determine the lung tropism and spread of an emerging respiratory virus in a humanized lung xenograft mouse model.

Study 1: We will first reconstitute animals with human immune cells (humanization), by irradiating mice to eliminate mouse hematopoietic stem cells in order to open space for reconstitution with human hematopoietic stem cells. Irradiated mice will undergo human immune system reconstitution by the bone marrow, liver, and thymus (BLT) reconstitution method, by receiving fetal liver and thymus tissue as well as CD34+ fetal liver cells from a corresponding donor.

Following humanization, we will also implant human fetal lung tissue in these mice to create lung xenografts. Regular physical examinations will be performed and can include recording body weight and (rectal) temperature. Humanized xenografted animals will be infected with a (clinical) sample of an emerging respiratory virus via intragraft inoculation. Regular physical examinations will be performed and can include recording body weight and (rectal) temperature, blood draw, up to daily throughout the study. Primary outcome parameters are virus replication kinetics, related pathologic lesions, cell tropism, and immune response at multiple time points throughout infection.

Objective 2. Testing treatment and vaccination strategies against emerging respiratory viruses.

Study 2: We will evaluate the efficacy of candidate preventative and/or therapeutic strategies including antiviral drugs, biologicals and vaccines, and determine the therapeutic window for effective treatment. Xenografted animals will be infected with a (clinical) sample of an emerging respiratory virus via intragraft inoculation. Depending on the strategy, animals will be treated prior to, or after infection. Animals will be monitored for the development of clinical disease daily. Regular physical examinations will be performed and can include recording body weight and rectal temperature, blood draw, up to daily throughout the study. Primary outcome parameters are virus replication kinetics, related pathologic lesions, cell tropism, and seroconversion in order to determine whether the preventive and therapeutic strategies prevent infection and/or disease.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

General:

Upon arrival animals will be group housed in HEPA-filtered negatively pressurized isolator cages and allowed to acclimatize for a minimum of 1 week.

All invasive procedures on animals will be performed under general anesthesia. Maximum volumes for blood draw will be in agreement with the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW guidelines (1993). No more than 10% of circulatory blood volume will be drawn on a single occasion within a period of 3 weeks (no maximum for terminal cardiac). Routes of inoculation include: intragraft (IG) for virus inoculation and intraperitoneal (IP), or intravenous (IV) inoculation for preventative and/or therapeutic strategies. Maximum volumes for inoculation will depend on the route ranging from: IG= 100uL/graft, IP= 10mL/kg, IV= 5mL/kg.

At the end of the study or when reaching a humane end point (whichever comes first), animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia. In some experiments, animals will be euthanized at selected earlier time points to study tissue distribution of infected cells.

Human lung xenografting:

Animals will be grafted with human lung tissues subcutaneously on the back of the animal (up to 6 lung tissues per animal¹). Animals will be allowed to recover and human fetal tissues allowed to vascularize and develop into more mature structures for ~12 weeks (± 4 weeks).

10.2.g the majority of tissues will vascularize and develop mature lung structure. In experiments where the grafts will be infected through direct injection of the virus into the graft (intragraft), we propose to infect 2-3 grafts per animal. By infecting multiple tissues in 1 animal, we can minimize the number of animals needed due to variability of infection between grafts. For the direct infection of the grafts, we also include 2-3 non-infected grafts, which will allow us to test whether the virus can spread from the infected graft to other human tissues.

Reconstitution of human immune cells:

Mice will be irradiated at a dose of 200 cGy (full body), to eliminate mouse hematopoietic stem cells to open space for reconstitution with human hematopoietic stem cells. Within 2 days following irradiation, animals will undergo human immune system reconstitution (humanization) by the bone marrow, liver, and thymus (BLT) reconstitution method, by receiving fetal liver and thymus tissue as well as CD34+ fetal liver cells from a corresponding donor. A small fragment of human bone marrow, one of liver, and one of thymus, will be implanted under the kidney capsule through surgery and the CD34+ cells will be injected both i.v. and in the liver. In addition, reconstituted mice will be grafted with autologous human lung tissues subcutaneously on the back of the animal under the same anesthesia in order to minimize discomfort. Animals will be allowed to recover and human fetal tissues allowed to vascularize and develop into more mature structures for ~12 weeks (± 4 weeks).

At least 8 weeks after immune cell reconstitution, the level of human immune system reconstitution in BLT mice will be assessed by a blood draw.

All tissues and cells used for xenografting and humanization will be from the same donor.

Study 1. Emerging respiratory virus infection in a humanized lung xenograft model:

At day 0 (~12 weeks post engraftment), animals with a reconstituted human immune system and human lung xenografts will be infected with a single dose of virus under general anesthesia via the IG route. During the experiment the animals will be monitored for general health status and behavior daily and will be weighed regularly for the duration of the study (up to 28 d.p.i.). Clinical signs and aberrant behavior are recorded on a clinical scoring sheet and will be used to determine the humane end point in this study.

Every 1-4 d.p.i. a small volume blood sample can be collected under light sedation, for a maximum of 10 time points. A typical sample collection scheme could be: $\leq 0 - 1 - 3 - 5 - 7 - 9 - 11 - 14 - 21 - 28$ d.p.i.

At up to six separate time points (during acute infection and moderate disease) between 1-21 d.p.i., a group of will be euthanized by exsanguination under general anesthesia to study tissue distribution and kinetics of virus replication and pathology. Controls include, infected and non-reconstituted/xenograft, infected reconstituted/non-xenograft and uninfected control animals

At the end of the study or when reaching a humane end point (whichever comes first), animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia to study tissue distribution of virus and pathology.

Study 2. Treatment of emerging respiratory virus infection in a humanized lung xenograft model:

10.2.g



Details on selection and rationale for the antivirals or biologicals (up to 4 antivirals or neutralizing antibodies), as well as the treatment strategy will depend on information available to us through literature and international collaborators and will be provided to the IVD through the study plan. In case of antivirals or biologicals, these can be administered prophylactic (starting day -1 prior to infection) or therapeutic (starting day 0, shortly after infection) up to twice daily via the oral, IP or IV route for up to 1 week.

At day 0, prior to challenge, a blood sample will be collected. Animals will be challenged with a single dose of virus under general anesthesia via the IG route of inoculation. In addition, for each treatment, an uninfected control group will be included. During the experiment the animals will be monitored for general health status and behavior daily and will be weighed regularly for the duration of the study (up to 28 days post infection; d.p.i.). Clinical signs and aberrant behavior are recorded on a clinical scoring sheet and will be used to determine the humane end point in this study.

Every 1-4 d.p.i. a small volume blood sample can be collected under light sedation, for a maximum of 10 time points. **10.2.g**

At up to two separate time points between 1-14 d.p.i. (based on study 1), two groups of animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia to study the ability of the treatment or vaccination to impact virus replication.

At the end of the study or when reaching a humane end point (whichever comes first), animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia.

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

Study 1 is descriptive and does not require statistical analysis, a minimum of 5 animals per group is needed to take into account the possible variable success in tissue engraftment and immune cell reconstitution in experiments with fully humanized animals. Based on the results from study 1, we will be able to calculate the minimum number of animals required for study 2 to detect a significant difference between treated and untreated animals. However, based on our knowledge of similar mouse infection models and efficacy of treatments, we estimate a group size of $n=5$.

B. De dieren

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

Mouse strains that lack mature lymphocytes (B and T cells) without leakiness, lack IL2R- γ (gamma c) expression, do not produce detectable serum immunoglobulin and have significantly diminished NK cell activity will be used as hosts for engraftment. Examples of these mouse strains include NOD scid gamma chain knock out (NSG), NOD Rag2 gamma chain (NRG) knock out mouse models. They will be bred internally or purchased from a licensed breeder. Their defective immunity prevents rejection of transplanted human tissues. Thus, a human hematolymphoid system can be established by grafting of hematopoietic tissues. This model can then be used to test the human immune response to infectious agents.

Animals will be 3-8 weeks old, healthy. *Animals will be females only, to allow group housing for 3-6 months.*

Estimated animal number:

a minimum of 5 animals per group is needed to take into account the possible variable success in tissue engraftment and immune cell reconstitution in experiments as well as the limited loss (3%) of animals by GvH disease with fully humanized animals. Thus, the estimated animal number is based on the use of groups of 5 animals. In addition, up to 5 emerging respiratory viruses are expected to be tested for the duration of the project:

Study 1:

up to 6 time points (5 time points between day 1-21 and 1 group at end of experiment) x up to 5 virus strains x 5 animals = up to 150 animals + 3 uninfected control groups ($n=15$ total) + 5 infected reconstituted but non-grafted control groups ($n=25$ total) + 5 infected non-reconstituted control groups ($n=25$ total) = **up to 215 animals**

Study 2:

up to 3 time points (2 time points between day 1-21 and 1 group at end of experiment) x up to 5 virus strains x 5 animals x up to 4 treatment strategies = up to 300 animals + 5 uninfected control groups ($n=25$ total) + 5 infected untreated control groups ($n=25$ total) = **up to 350 animals**

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Replacement:

10.2.g

Reduction:

Animals with a similar genetic background will be used, to reduce variation between animals as much as possible. Multiple human lung tissues will be engrafted in a single mouse to reduce variation. In addition, samples and data from controls can be used between experiments to reduce the number of animals needed.

10.2.g

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

10.2.g

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n/a

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Surgical procedures, including the human fetal tissue SC implantation as well as the renal subcapsular implantations will be done under general anesthesia and peri-operative analgesia.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

While unlikely, based on previous experience with this model, the animals may develop clinical signs associated with virus infection and/or graft rejection, including fever, malaise, loss of body weight, dehydration, respiratory signs. These and other clinical signs that may occur will be recorded. Specifically, based on previous experience, we expect ~3% of animals which receive both a xenograft and human immune cells, to develop a graft-versus-host-like illness, generally characterized by graft rejection, ruffled fur, reduced activity and loss of body weight.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

10.2.g

Based on previous experience with highly virulent respiratory viruses in this model, it is unlikely that these animals will develop disease associated with virus infection, however, as this project is limited to viruses that cause severe disease in humans, we cannot rule out that a similar severity of disease in an animal model may occur.

In addition, based on previous experience, we expect ~3% of animals which receive both a xenograft and human immune cells, to develop a graft-versus-host-like illness, generally characterized by graft rejection, ruffled fur, reduced activity and loss of body weight.

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

The clinical condition of the animals will be screened on a daily basis, or more often if the animal displays moderate disease, and as soon as humane endpoints are reached, animals will be euthanized. In addition, in some experiments, groups of animals will be euthanized in the early stage of infections, prior to, or at onset of disease.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

10.2.g

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

We expect ~3% of animals that received a xenograft and are reconstituted with human immune cells, to develop clinical signs and reach the humane end-points due to development of GvH.

Up to 515 animals will receive a xenograft and human immune cells:

3% of 515 = 15 animals

15 animals out of 565 total may reach a humane endpoint = ~3% of all animals on this project

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

10.2.g

Up to 525 animals will be infected with virus and may experience up to moderate discomfort due to infection or grafting, as these animals will be euthanized at the end of the study or earlier when humane end-points are reached, prior to severe disease.

Severity	#	%
Non-recovery		
Mild		
Moderate	565	100
Severe		
Total	See question B	100 %

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

At the end of the experiment, the animals will be euthanized to collect tissues for further analyses.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g
t.a.v. 10.2.g
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
10.2.g -2

Datum 21-04-2020

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven

Bijlagen
1

Geachte 10.2.g

Wij hebben op 21 april 2020 een wijziging ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project 10.2.g met aanvraagnummer 10.2.g Uw wijziging is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer 10.2.g -2.

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. 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



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g
t.a.v. 10.2.e
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
10.2.g -2

Factuur

Factuurdatum 21-04-2020
Vervaldatum 31-05-2020
Factuurnummer 10.2.g
Inkoopordernummer 10901109
Betreft Factuur Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven

Omschrijving

Bedrag

Betaling leges projectvergunning dierproeven
Betreft aanvraag AVD 10.2.g -2

€ 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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.g

t.a.v. 10.2.e

10.2.g

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

10.2.g -2

Datum 21 april 2020

Betreft Vervolg Wijziging projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e

Op 21 april 2020 hebben wij uw wijziging voor een projectvergunning Dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 10.2.g met aanvraagnummer 10.2.g -2.

DEC advies gevraagd

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g
t.a.v. 10.2.e
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
10.2.g -2

Factuur

Factuurdatum 21-04-2020
Vervaldatum 31-05-2020
Factuurnummer 10.2.g
Inkoopordernummer 10901109
Betreft Factuur Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven

Omschrijving

Bedrag

Betaling leges projectvergunning dierproeven
Betreft aanvraag AVD 10.2.g -2

€ 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: 10.2.g 10.2.e
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven 10.2.g -2
Datum: dinsdag 21 april 2020 14:49:44
Bijlagen: Ontvangstbevestiging 10.2.g -2.pdf
DEC-advies opgevraagd 10.2.g.tif

Geachte 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

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

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

Van: Info-zbo
Aan: 10.2.g
Onderwerp: SPOED: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g -2
Datum: dinsdag 21 april 2020 14:56:53
Bijlagen: AVD 10.2.g aanvraagformulier wijziging.pdf.html
AVD wijziging bijlage 4.docx.html
AVD wijziging bijlage 5.docx.html
AVD wijziging NTS.docx.html
AVD wijziging pva.docx.html
AVD wijziging begeleidend schrijven.docx.html

12

Geachte leden van 10.2.g ,

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of **wijziging van een vergunning**) advies te geven over het project met als titel: 10.2.g
aanvraagnummer: 10.2.g -2

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**, 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: 10.2.g
Aan: "Info-zbo"
Onderwerp: RE: SPOED: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g -2
Datum: dinsdag 21 april 2020 15:29:54

Geachte CCD,

10.2.g heeft uw verzoek om advies over wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g -2 middels een spoedprocedure in goede orde ontvangen.

De wijzigingsaanvraag wordt donderdag 23 april a.s. in onze vergadering besproken.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Van: Info-zbo

Verzonden: dinsdag 21 april 2020 14:57

Aan: 10.2.g

Onderwerp: SPOED: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g -2

Geachte leden van 10.2.g ,

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of **wijziging van een vergunning**) advies te geven over het project met als titel: "10.2.g"
aanvraagnummer: 10.2.g -2

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**, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groeten,

CCD

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: Kasbeheer
Onderwerp: Factuur 10.2.g
Datum: dinsdag 21 april 2020 14:50:34
Bijlagen: Factuur 10.2.g.pdf

Beste collega's,

In de bijlage tref je factuur AVD 10.2.g -2.

Graag verwerken.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

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

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD 10.2.g [redacted] -2 (wijziging)
 2. Titel van het project: 10.2.g [redacted]
[redacted]
 3. Titel van de NTS: 10.2.g [redacted]
 4. Type aanvraag:
aanvraag wijziging projectvergunning
 5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: 10.2.g [redacted]
 - telefoonnummer contactpersoon: 10.2.g [redacted]
 - e-mailadres contactpersoon: 10.2.g [redacted]
 6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 21-04-2020*
 - aanvraag compleet: 30-04-2020*
 - in vergadering besproken: 23-04-2020*
 - anderszins behandeld: schriftelijk:*
 - termijnonderbreking(en) van 26-04-2020 / tot 30-04-2020*
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.*
 - aanpassing aanvraag: 30-04-2020*
 - advies aan CCD: aan CCD en aanvrager gestuurd 04-05-2020*
 7. De wijzigingsaanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
- Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.*
8. Eventueel horen van aanvrager
 - NVT
 9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: 26-04-2020
 - Gestelde vragen betroffen de volgende onderwerpen:
 - *Onderscheid tussen initiële screening (dit project) en vervolgonderzoek naar mechanismen en pathogenese.*
 - *Criteria voor het startende van de experimenten in bijlage 5.*
 - *Vermelden van ongerief door van afwijking van de richtlijn bij huisvesting.*
 - *Wegen ten behoeve van humaan eindpunt.*
 - *Percentage dieren dat humaan eindpunt bereikt.*

- *Betekenis (en oorzaken) van "moderate disease" in bijlage 5.*
- *Controlegroepen (functie en noodzaak).*
- *Leeftijd waarop dieren in de proef worden genomen (bijlage 5).*
- *Geslacht van de dieren.*
- *Criteria voor humane eindpunten in relatie tot Graft Versus Host Disease (bijlage 5).*
- *Ongeriepercentages in de NTS.*

- *Datum antwoord: 30-04-2020*
- *De antwoorden zijn naar tevredenheid van de commissie in de herziene aanvraag verwerkt.*

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

- NVT

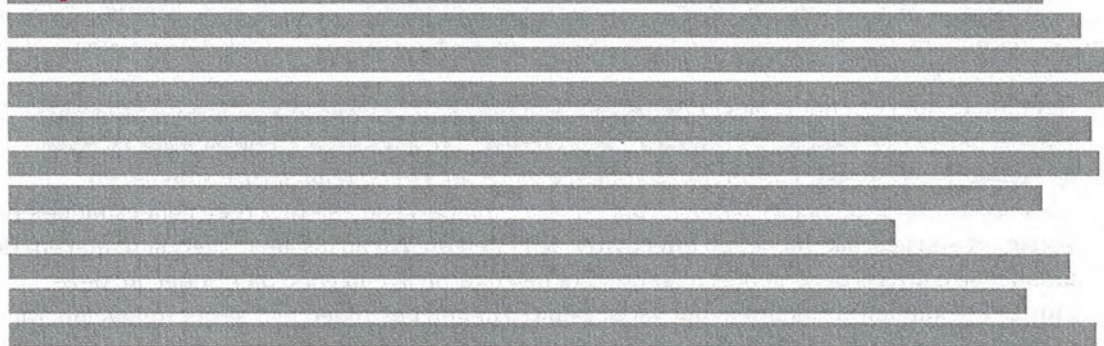
B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig
2. De aanvraag betreft een wijziging van een lopende vergunning.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren. De commissie heeft al jarenlang ervaring met het beoordelen van dit type experimenten bij deze vergunninghouder.
4. Geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project of de aanvrager. Een van de leden is bestuurlijk betrokken bij de instelling maar niet bij het bepalen en/of uitvoeren van dierproeven binnen de instelling.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld.*

10.2 g



Na de Sars-CoV-2 uitbraak van december 2019 in China is gebleken dat bij de initiële screening van dit "emerging virus" twee belangrijke aspecten ontbraken: (1) initiële studies naar de wijze van transmissie van het virus (via de lucht of via contact, of beide) en (2) nader inzicht in de pathologie in de long. Hiertoe zijn via een wijziging twee appendices aan het project toegevoegd. (appendix 4, transmissie experimenten en appendix 5 (onderzoek naar virusreplicatie en daarmee samenhangende pathologie in muizen met subcutane humane longxenografts en een gehumaniseerd immuunsysteem).

10.2.g

De doelstellingen zijn helder beschreven en realistisch. Er is bij de onderzoeksgroep veel ervaring met dit type onderzoek. Het is helder welke handelingen de individuele dieren zullen ondergaan. Hiermee zijn ook de aantallen dieren navolgbaar.

De DEC van mening dat de aanvraag *met de nu toegevoegde wijzigingen nog steeds* een logische en voldoende samenhang heeft en daarmee toetsbaar is. *De nu gevraagde wijzigingen passen binnen de oorspronkelijke doelstelling 10.2.g*

Niet alleen voor het opzetten van vervolgonderzoek, maar ook 10.2.g is het van belang om vast te stellen via welke transmissieroute(s) het virus wordt overgedragen, in welke cellen het zich in eerste instantie vermenigvuldigt en tot welke vormen van pathologie dat kan leiden. De gevraagde wijziging geeft invulling aan de grote behoefte aan snel beschikbare data over juist deze aspecten.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet).
Voor zover de DEC weet is er geen "tegenstrijdige" wetgeving die het uitvoeren van de experimenten in de weg zou kunnen staan. *Dit geldt ook voor de gevraagde wijziging.*
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.
De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed.*

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld).
Het directe doel van het project is 10.2.g
informatie te krijgen over de voor verspreiding (transmissie) en pathologie relevante eigenschappen van het virus, middels een eerste screen geneesmiddelen of vaccins in een geschikt model op effectiviteit te testen en diagnostische reagentia te maken. Het uiteindelijke doel is deze ziektes uitgebreid te bestuderen in een goed diermodel om deze effectief te kunnen voorkomen met vaccins en te kunnen bestrijden met geneesmiddelen. Dit project zal handvatten bieden om snel iets te kunnen doen aan de direct getroffen patiënten en het uiteindelijke doel is er mede op gericht is om de populatie tegen verdere verspreiding en toekomstige uitbraken te beschermen. Er bestaat een reële relatie tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld)

De belangrijkste belanghebbenden in deze projectaanvraag zijn de proefdieren, de onderzoekers en de patiënten en de maatschappij. Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast (zie C11 en C12). De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en pijn ondergaan. Uiteindelijk zullen ze in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven. Voor patiënten *en de samenleving* is dit onderzoek van belang, omdat het kan leiden tot het snel beschikbaar komen van kennis over het nieuwe ziekteverwekkende virus, over geneesmiddelen die de ziekteverschijnselen kunnen onderdrukken of genezen *en over mogelijkheden om de verspreiding van het nieuwe virus zoveel mogelijk te beperken*. Op termijn is het van belang omdat met meer kennis over de nieuwe virussen de maatschappij beschermd kan worden tegen pandemische uitbraken van deze nieuwe virussen met een grote last voor de gezondheidszorg. Voor de onderzoekers geldt dat het publiceren van belangrijke nieuwe wetenschappelijke inzichten resulteert in een goede wetenschappelijke reputatie, hetgeen vaak de sleutel is voor het verkrijgen van nieuwe onderzoeksmiddelen en mogelijkheden. Dit kan door de onderzoeker en de betrokken organisatie zelf van belang geacht worden, maar dient naar de mening van de DEC geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren. Het gaat uiteindelijk om de vraag of dit onderzoek belangrijke maatschappelijke en wetenschappelijke doelen dient (gezondheid, kennis).

6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze, leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen.
Er is geen aanleiding voor de DEC om de bewering van de aanvrager dat er geen nadelige effecten voor het milieu te verwachten zijn, in twijfel te trekken. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed.*

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5).*
De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager heeft zeer veel ervaring met onderzoek naar nieuwe virussen die de mens bedreigen. Het onderzoek heeft geresulteerd in tal van publicaties in goede wetenschappelijke tijdschriften. De commissie is daarom overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De onderzoeker beschikt over voldoende kennis en kunde, onder andere op grond van een artikel 9 kwalificatie, om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van dierproeven. *Voor de transmissie experimenten en de experimenten met het humane longmodel beschikt de onderzoeksgroep reeds over uitgebreide ervaring.*
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6).*
De voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch aan bij de doelstelling(en) (zie C4). *In het kader van deze wijzigingsaanvraag zijn twee appendices (4 en 5) toegevoegd aan het project. De experimenten in die appendices, namelijk transmissiestudies en*

studies met muizen met humane longxenografts en een gehumaniseerd immuunsysteem, dragen naar het oordeel van de commissie bij aan het realiseren van de oorspronkelijke doelstellingen.

Bovendien heeft deze groep veel ervaring in dit onderzoeksveld en met de voorgestelde dierproeven. De DEC is dan ook van mening dat het project goed is opgezet, en dat deze strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling(en) binnen het kader van het project.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).
- Niet-menselijke primaten (10e) .

De onderzoeker heeft aangegeven dat er mogelijk gebruik gemaakt zal worden van niet-humane primaten (NHP). De keuze om NHP te gebruiken voor dit onderzoek is gebaseerd op de in vitro karakteristieken van het te onderzoeken virus en op vergelijkbare virussen. Omdat het een nu nog onbekend virus betreft is op voorhand niet exact te zeggen welke de criteria zijn om uiteindelijk voor het NHP model te kiezen. De commissie is ervan overtuigd dat de onderzoekers op de juiste criteria een keuze zullen maken om NHP als diermodel te gaan gebruiken. De indieners hebben de strategie en zorgvuldigheid die hierbij betracht zullen worden onderbouwd door aan te geven welke overwegingen en criteria hierbij in het verleden in dergelijke situaties zijn gebruikt. Het inzetten van NHP zal worden beperkt zoals de onderzoekers aangeven: 10.2.g

De onderzoeksgroep heeft uitgebreide ervaring met het karakteriseren van nieuwe virussen op vergelijkbare manier. De DEC is ervan overtuigd dat de indieners duidelijk hebben gemaakt dat er op zeer zorgvuldige wijze omgegaan zal worden met de beslissing uiteindelijk een NHP model voor dit onderzoek in te zetten.

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.

De experimenten zullen plaatsvinden in speciale isolatoren om te voorkomen dat de mogelijk zeer pathogene virussen in het milieu terecht komen en mensen kunnen besmetten. Voor wat betreft de NHP's wijken de afmetingen van de kooien af van wat de Richtlijn 2010/63/EU voorschrijft. Omdat het onderzoek betreft met hoog pathogene virussen is in het betreffende onderzoeksinstituut een andere huisvesting niet mogelijk om het risico van besmetting voor de onderzoekers en de omgeving te beperken. De commissie heeft in haar afweging meegewogen dat de nu voorgestelde huisvesting van de NHP's (in isolatoren en in kleinere kooien dan de richtlijn aangeeft) zal resulteren in meer dan licht ongerief zoals nu aangegeven is door de indieners (Zie ook vraag 11).

In het kader van de transmissie-experimenten zullen de dieren in bijlage 4 (fretten, cavia's, konijnen en muizen paarsgewijs gehuisvest worden in kooien die, om ze te kunnen plaatsen in isolatoren, maten hebben die afwijken van de richtlijn. Verder ontbreekt kooiverrijking, omdat bedding en voorwerpen invloed kunnen hebben op de (wijze) van transmissie. Deze afwijkingen zijn noodzakelijk voor het behalen van de doelstellingen van de experimenten. De commissie

heeft het ten hoogste matige ongerief dat dit met zich meebrengt in haar afweging betrokken.

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).
Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het doel van de experimenten is 10.2.g
Het is dan onvermijdelijk dat dit bij een deel van de de dieren gepaard gaat met ernstig ongerief. Immers als het virus geen vergelijkbaar ziektebeeld in het proefdier veroorzaakt, is die diersoort niet geheel geschikt om als model voor de humane ziekte te dienen. Hierdoor is de kans op ernstig ongerief bij kleine proefdieren 30% (*van de totaal 3723 kleinere soorten*) en 10.2.g NHP. De commissie heeft hierbij het meer dan lichte ongerief ten gevolge van de huisvesting bij betrokken. *De experimenten in de gevraagde wijziging zijn belastend voor de proefdieren (matig ongerief als gevolg van chirurgische ingrepen, ziekte en afwijkende huisvesting) en ook is de aard van het ongerief voor een deel anders dan in de oorspronkelijke experimenten, maar de cumulatieve ongeriefclassificaties van het project als geheel veranderen daardoor niet wezenlijk.*
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).
De integriteit van de dieren zal worden aangetast door het induceren van ziekte en het instrumentele gebruik dat inherent is aan het doen van deze dierproeven. De dieren worden door de huisvesting in een proefdierfaciliteit (waaronder ook in isolatoren) beperkt in hun normale gedrag en zelfredzaamheid. *Een deel van de dieren krijgt subcutaan humane longxenografts en een gehumaniseerd immuunsysteem, waardoor de lichamelijk integriteit van het dier wordt aangetast.*
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
De criteria voor humane eindpunten zijn voldoende specifiek gedefinieerd en toegesneden op het experiment. De indieners hebben veel ervaring met dit soort onderzoek en dit type experimenten. Omdat er sprake is van inherent onbekende virussen zijn de exacte klinische parameters voor het toepassen van de humane eindpunten nu niet te geven. De indieners hebben aan de hand van voorbeelden uit het verleden laten zien dat zij hier op een verantwoorde wijze mee om gaan. De commissie heeft dan ook geconcludeerd dat door de kennis en ervaring van de betreffende onderzoeksgroep (in dit project onderbouwd met hoe zij hier in het verleden mee zijn omgegaan) de humane eindpunten op een juiste wijze zullen worden toegepast en dat voorkomen wordt dat dieren geconfronteerd zullen worden met onnodig ongerief. Het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken is op basis van ervaring met dit soort onderzoek uit het verleden ingeschat. Dit is 30% bij de kleine diersoorten en 10.2.g. *Voor de nieuwe appendices gelden dezelfde humane eindpunten.*

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Het is niet mogelijk door middel van uitsluitend in vitro studies de karakteristieken van de virussen en hun eigenschap ernstige ziekte te veroorzaken te

bestuderen. Ook is het niet mogelijk vaccins of therapieën op effectiviteit te onderzoeken zonder gebruik te maken van proefdieren. Het genereren van diagnostische reagentia is niet goed mogelijk in vitro omdat het hier gaat om het produceren van antilichamen tegen conformationele eiwit epitopen van de virussen die alleen in vivo kunnen worden aangeboden als intact virus aan het immuunsysteem. In vitro methoden zijn daarvoor niet beschikbaar. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed.*

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
- Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en is op basis van ervaringen uit het verleden proportioneel ten opzichte van de gekozen onderzoeksopzet en de looptijd. Er zullen maximaal 3.723 kleine proefdieren worden ingezet en 1024 NHP voor het opzetten van de ziektemodellen en 1024 kleine proefdieren voor de productie van reagentia. De onderzoekers hanteren een goede strategie om ervoor te zorgen dat er met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een wetenschappelijk betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Waar mogelijk zal de genetische variatie van de gebruikte dieren zo gering mogelijk zijn, waardoor het aantal dieren tot een minimum beperkt zal worden. Door gebruik te maken van historische controledieren naast de nieuwe controledieren zal het aantal NHP beperkt kunnen blijven. *De aantallen dieren in de toegevoegde appendices zijn conform dit antwoord onderbouwd.*
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
- Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. Door gebruik te maken van dataloggers is het mogelijk het aantal handelingen aan de dieren zelf tot een minimum te beperken. Alle dieren zullen sociaal worden gehuisvest en krijgen kooiverrijking. Hoewel de huisvesting van met name de NHP niet optimaal geacht kan worden, realiseert de DEC zich dat er bij dit onderzoek geen alternatief is bij deze onderzoeksinstelling (zie ook C10). De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven proefopzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd. *De gevraagde wijzigingen zijn ook in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven.*
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.
- Het betreft geen wettelijk vereist onderzoek. *Dit geldt ook voor de gevraagde wijziging.*

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).
- Zowel mannelijke als vrouwelijke dieren zullen worden ingezet bij de muis, rat en katoenrat en bij de NHP. Dit is afhankelijk van de beschikbaarheid en beide geslachten kunnen worden gebruikt. Bij hamsters, cavia's, konijnen en fretten is dit niet goed mogelijk en zullen alleen vrouwelijke dieren worden gebruikt. Dit is wegens de agressiviteit van de mannelijke dieren bij deze soorten waardoor bij gebruik van mannelijke dieren de veiligheid van de onderzoekers niet gegarandeerd kan worden. *De onderbouwing van het gebruik van dieren van verschillende geslachten in de toegevoegde appendices is conform het oorspronkelijke project.*

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De dieren zullen in het kader van de dierproef gedood worden. Dit is noodzakelijk om verschillende weefsels te kunnen onderzoeken voor het beantwoorden van bepaalde onderzoeksvragen. De gebruikte dodingsmethode staat vermeld in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. *Dit geldt ook voor de gevraagde wijzigingen.*

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

De niet-humane primaten worden gedood om wetenschappelijke redenen. Het weefsel van de dieren zal onderzocht worden in het kader van de experimenten. Ook is vanwege de besmettingsrisico's herplaatsing van NHP's geen optie. *De gevraagde wijziging heeft geen betrekking op niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren.*

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. *De niet-technische samenvatting is naar aanleiding van de voorgestelde wijziging op een begrijpelijk wijze aangepast.*

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).
Rechtvaardigt het belang van het ontwikkelen van proefdiermodellen voor ernstige humane virale ziektes, 10.2.g

het ongerief dat de dieren wordt aangedaan en de aantasting van hun integriteit, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

Er vindt een matige tot ernstige aantasting van welzijn en aantasting van de integriteit van de proefdieren plaats (beschreven in C9 tot C20). De doelstellingen kunnen niet zonder dieren behaald worden. De onderzoekers doen al het mogelijke om het lijden van de dieren en het aantal dieren te beperken.

Voor patiënten en de maatschappij is dit onderzoek van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van hun gezondheid en kwaliteit van leven. Het zal betekenen dat de

gezondheidsrisico's ten gevolge van nieuwe hoog pathogene virussen kan worden beperkt door *inzicht in virus transmissie, pathologie*, snelle identificatie van mogelijk werkzame geneesmiddelen en de snelle ontwikkeling en beschikbaar komen van *veiligheidsvoorschriften*, vaccins en diagnostica. De DEC kent daar veel gewicht aan toe om de volgende redenen. Nieuwe humane virusziekten kunnen een ernstige bedreiging vormen voor de mens. Wanneer een dergelijk virus wordt ontdekt, is het van belang zo snel *mogelijk adequate maatregelen te kunnen nemen ter voorkoming van verspreiding en inzicht* te verkrijgen in de karakteristieken van dat virus. Dit kan alleen wanneer er snel actie kan worden ondernomen door laboratoria die zijn gespecialiseerd in dit type onderzoek zoals dat het geval is bij de aanvrager. **10.2.g**

De DEC is er van overtuigd dat dit ook in de toekomst zal gebeuren en dat dit onderzoek *nog meer* zal bijdragen aan het snel en efficiënt indammen van hoog pathogene virus infectie uitbraken.

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

De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen: **10.2.g**

het initiëren en onderbouwen van beschermingsmaatregelen, inzicht in targets voor therapeutische interventies, 10.2.g

Het uiteindelijke doel is deze ziektes uitgebreid te bestuderen in een goed diermodel om deze effectief te voorkomen met *beschermingsmaatregelen en* vaccins en te kunnen bestrijden met geneesmiddelen. De DEC is van mening dat de belangen van de patiënten voldoende zwaar wegen om het schaden van de belangen van de proefdieren (om gevrijwaard te blijven van een aantasting van hun welzijn en integriteit) te rechtvaardigen. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat zij zal kunnen voorkomen dat mens, dier en het milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend en de aantasting van hun integriteit, is voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de

14 juli 2016

waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

Bij de commissie zijn de volgende dilemma's naar voren gekomen.

- a. Omdat het hier gaat om onbekende virussen, is het dilemma enerzijds de instelling de mogelijkheid te bieden snel te kunnen reageren op een uitbraak met een onbekend virus en anderzijds op dit moment nog niet een exact beeld te hebben van de mogelijke klinische verschijnselen en dus de ongerief consequenties en de humane eindpunten. De groep heeft ter illustratie hiervan laten zien hoe zij in het verleden hier de afwegingen heeft gemaakt. De commissie is er op basis daarvan van overtuigd dat de ongeriefinschattingen reëel zijn en dat onnodig ongerief bij de dieren zal worden vermeden.
- b. Huisvestingsomstandigheden van NHP's in isolatoren (ongerief hoger ingeschat door de commissie).



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.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/mIn).

1 Gegevens aanvrager

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

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum | 5 - 7 - 2018
- Einddatum | 30 - 6 - 2023
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- 10.2.g
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- 10.2.g
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC | 10.2.g
- Postadres | 10.2.g
- E-mailadres | 10.2.g

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1.389,- Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- BEGLEIDEND SCHRIJVEN; NIEUWE BIJLAGEN 4 EN 5

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 ondertekende verklaart:

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

Naam _____ 10.2.e

Functie _____

Plaats _____ 10.2.g 10.2.e

Datum _____ 20 - 4 - 2020

Handtekening _____



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).

- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

10.2.g

- iv) As the outbreak progresses, information about the modes of **transmission** of the causative agent among humans is critical to apply appropriate infection control measures and to slow its spread in the population.

10.2.g

d) SARS-CoV-2:

Following the identification of SARS-CoV-2 as the causative agent of an outbreak of severe respiratory disease in 2019, this virus has rapidly spread to become a pandemic (over 2 million cases worldwide within 4 months after initial identification of the virus) and be declared a PHEIC by WHO. Experimental inoculation of non-human primates has confirmed that this new virus is the causative agent of this respiratory disease. In addition, experimental infection in ferrets can lead to efficient transmission of this virus in both direct contact and indirect transmission models.

10.2.g

In addition, to the use of rodents, rabbits and ferrets, we will also use a human lung xenograft mouse model, which will allow us to study virus tropism and pathology in the human lung *in vivo*. This is of particular use for emerging respiratory viruses that infect the human lung. The rationale for including this new humanized lung xenograft mouse model is that the ability of a new virus to replicate and cause disease in an animal model, requires the presence of the appropriate target cells and sufficient homology of the virus receptors between the animal species and humans. Any differences in these factors between the animal species and humans may complicate translation to human cases, especially since patient data on pathology is often limited during these outbreaks.

We and others have previously shown that the human lung xenograft model in mice can be used to study the pathogenesis of the highly pathogenic respiratory viruses virus in the human lung. We use immunodeficient mice as the platform mice to support the successful engraftment of human lung xenografts. Human fetal lung xenografts maintained in a humanized mouse model result in the development of mature human lung tissues within 3 months after implantation. In addition to implanting human xenografts, these mice can be used to engraft the human immune system resulting in human CD45+ cells in the peripheral blood 12 weeks post engraftment of hematopoietic stem cells. This combination of human lung tissue and a human immune system allows us to study both direct effects of the virus as well as immunopathological effects, which often play a role in the pathogenesis of respiratory viruses.

10.2.g

Finally, information on the modes of transmission of the newly emerging pathogen is critical to apply appropriate infection control measures and to slow its spread in the population.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

10.2.g

4. Identification of transmission modes: (in-)direct contact and/or via the air.

10.2.g

3.3 Belang

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

10.2.g

in the early stages of the outbreak where limited data from human cases is available. This is particularly true in the case of studying emerging respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model, where the effect of virus infection can directly be modelled in human lung tissue in vivo. This model will allow us to identify cells in the human lung that can be infected by the emerging virus both late in infection (representative of terminal stage) as well as early on in infection. Infection of different cell types may differ over time, and can provide crucial initial information on the pathogenesis

that may allow informed decisions on potential existing treatment options for patients. 10.2.g

Initial evaluation of the transmissibility in susceptible animal species will inform us on options for infection control measures such as physical and social distancing to slow the spread of the disease in the population, as has been implemented in response to the SARS-CoV-2 outbreak. 10.2.g

3.4 Onderzoeksstrategie

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

10.2.g

10.2.g

In addition, in case of suspected respiratory viruses, a human lung xenograft mouse model will be used (**appendix 5**). The human lung xenograft model will allow us to study the replication, cell tropism, associated pathology and immune response in the human lung *in vivo*, thereby facilitating the translation of experimental results to human clinical cases by direct comparison.

What the cellular targets are of the virus in the lungs and what pathological changes are associated with this. Understanding these initial key characteristics will inform clinicians on the possible mechanisms of pathogenesis and thus possible existing treatments. While studies in other animal species may provide clues as to which cells are target and what pathology is associated, this should always be compared to data from humans. From the current outbreak it is clear that despite the large number of cases, very little data is available from human cases through autopsies. Also, data from autopsies only provides information on the terminal stage of disease in humans. The model described in appendix 5 will allow us to identify cells in the human lung that can be infected by the merging virus both late in infection (representative of terminal stage) as well as early on in infection. Infection of different cell types may differ over time, and can provide crucial initial information on the pathogenesis that may allow informed decisions on potential existing treatment options for patients.

10.2.g

10.2.g

Objective 4. Investigating the transmissibility of newly emerging viruses. In order to test the transmission modes of newly emerged viruses, we will:

Selected animal species identified in **Objective 1** that are susceptible to infection with the new pathogen. Experimental set-ups to study transmissibility are currently available for ferrets, rabbits and hamsters. Parallel testing of multiple species may be required, given the rapid laboratory response required for a public health emergency. For this reason, the transmissibility via direct contact and/or via the air will be evaluated in up to two animal species (Appendix 4).

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

10.2.g

10.2.g

Appendix 4 describes transmission experiments in hamsters, rabbit and/or ferrets:

- i) In stage 1, susceptible animal species identified under objective 1 (appendix 1) will be inoculated with the emerging virus and serve as donors. Direct contact animals (co-housed with the inoculated donor animals) and indirect recipient animals (housed in a cage adjacent to the donor animals, these animals can only be infected via the air) will be added. Primary outcome parameters for stage 1 are virus shedding and seroconversion. A basic clinical scoring sheet will be used to determine the humane end point in this study.
- ii) In stage 2, after establishment of transmission of the novel emerging virus via direct contact or via the air, additional studies will be conducted to determine the duration of virus shedding of the donor that results in transmission to recipients, and in the case of transmission via the air, the distance which expelled infectious particles can overcome to infect recipients. If the newly emerged virus already have family members that (have) spread in humans, a direct comparison of the transmissibility of the new virus with the known virus with known public health impact will be made. The data obtained from these studies will provide important information on options for infection control. Primary outcome parameters for stage 2 are virus shedding and seroconversion. A basic clinical scoring sheet will be used to determine the humane end point in this study.

Appendix 5 describes the development and characterization of a novel human lung xenograft mouse model and its use in experimental infection with emerging respiratory viruses in 2 stages. The use of this model will be restricted to emerging viruses that can cause severe respiratory disease in humans and thus have the potential to infect the human lung (respiratory viruses). This model will be complimentary to other animals models in which clinical disease is recapitulated. Therefore, studies with this model will be initiated simultaneously with studies from **appendix 1**. Data from these models will be crucial in determining the ability of the emerging virus to infect the human lung and will aid in the translation of experimental animal studies to human cases.

- i) In stage 1, we will irradiate immunodeficient mice to eliminate mouse hematopoietic stem cells to open space for reconstitution with human hematopoietic stem cells. Irradiated mice will undergo human immune system reconstitution (humanization) by the bone marrow, liver, and thymus (BLT) reconstitution method, by receiving fetal liver and thymus tissue as well as CD34+ fetal liver cells from the same donor. Following reconstitution, human fetal lung tissue from the same donor will be implanted in the irradiated mice to create explants (xenograft).

The level of human immune system reconstitution in BLT mice will be assessed before infection. Humanized xenografted animals will be infected with an emerging virus via intragraft inoculation. Primary outcome parameters are tissue tropism, related pathology, virus replication kinetics and immune response at multiple time points throughout infection. These experiments will contribute to specific research objective 1.

- ii) In stage 2, we will test the efficacy of up to 4 (experimental) vaccines and therapies (such as neutralizing antibodies and others), against the emerging respiratory virus, in a humanized lung xenograft mouse model. We will evaluate the efficacy of candidate preventative and/or therapeutic strategies and determine the therapeutic window for effective treatment. Primary outcome parameters are virus replication, pathology and seroconversion. These experiments will contribute to specific research objective 2.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

10.2.g

In addition, the use of a human lung xenograft mouse model described in appendix 5, is marked by a GO/NO GO DECISION: this model will only be used for emerging viruses that are suspected to cause respiratory disease and therefore would potentially target the human lung.

10.2.g

Objective 4 will result in the determination of modes of transmission using animal species as developed in Objective 1.

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

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

Volgnummer	Type dierproef
1	10.2.g
2	10.2.g
3	10.2.g
4	Transmission of emerging viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents
5	10.2.g respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model
6	

7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 4 | Transmission of emerging viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents |
- Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

The introduction of a novel emerging virus in the human population can only result in an outbreak or pandemic if the virus acquires the ability to spread among humans. Knowledge on the modes of transmission, either via direct contact or via the air (via small aerosols or large droplets) will help public health experts to formulate recommendations about transmission precautions in health care settings and physical or social distancing measures.

The objective here is to characterize the transmissibility of a new emerging virus as the causative agent of disease in humans, and to provide basic information on the duration of virus shedding, and the distance over which virus is shed by an individual that can still result in the infection of another individual. If applicable, a direct comparison will be made with known virus family members of the newly emerged virus present in humans and with a known public health impact.

Susceptible animal species (rabbits, ferrets or hamsters, for which experimental transmission set-ups are available) will be inoculated with a (clinical) sample of the novel emerging virus. Direct contact animals and indirect contact animals (can only be infected via the air) will be added later. Swabs will be collected every other day to evaluate virus shedding. Blood will be collected at the end of the experiment to study seroconversion. A basic clinical scoring sheet will be used to determine the humane end point in this study. Primary outcome parameters are virus transmission as demonstrated by virus shedding (virus detection in in swabs collected from infected donor and (in-)direct contact animals) and seroconversion of exposed animals at the end of the experiment.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

General:

Upon arrival animals will be group housed. Female ferrets will receive a subcutaneous contraceptive injection (Suprelorin, 4.7mg) to avoid chronic estrus if needed. This injection does not require anesthesia.

Experiment:

Per experiment, four animals will be housed individually in special transmission cages and inoculated under anesthesia. Routes of inoculation include intranasal (IN), intratracheal (IT), intraperitoneal (IP), intramuscular (IM), oral (PO), intravenous (IV), subcutaneous (SC) inoculation. Maximum volumes for inoculation will depend on the route and species size (from mice to ferret) ranging from: IP= 1-10mL/kg, IN= 0.05-1mL, IV= 1-5mL/kg, PO= 5mL/kg, IT=0.05-5mL, IM=0.05mL/kg, SC= 1-5mL/kg.

For testing direct contact transmission, a naïve direct contact animal will be added to the same cage as the donor animal, at least six hours later to avoid inoculation with spillover of the inoculant. If the newly emerged virus is a respiratory virus, then the next day a naïve indirect recipient animal will be added to a cage adjacent to the donor animal. Direct contact between the animals is not possible so the indirect recipient animal can only be infected via the air. If the duration of virus shedding to naïve recipients is studied, animals will be added to the cages at later timepoints, to investigate if transmission can still occur (These timepoints, maximum three per virus, will be decided on upon consultation with IVD).

During the experiment the animals will be monitored for general health status and behavior daily using the Reuman activity and nasal score (Reuman et al, Journal of Virological Methods, 1989) as detailed below. If a cumulative score of two is reached, animals will be weighed daily for the duration of the study.

Reuman nasal and activity scores:

Nasal scores:

0. None of the symptoms below,
1. Nasal rattling or nasal sneezing,
2. Nasal discharge on their external nares,
3. Mouth breathing.

Activity scores:

0. Fully playful,
1. Animal only responds to play overtures and does not initiate any play activity,
2. Alert but not at all playful,
3. Neither playful nor alert. and will be weighed regularly for the duration of the study.

In addition clinical signs and aberrant behavior are recorded on a clinical scoring sheet and will be used to determine the humane end point in this study.

Rectal, throat and nasal swabs (nasal washes for hamsters) will be collected (under anesthesia) to study virus shedding, a typical sampling scheme may look as follows: at day 1, 3, 5, 7 and 9 after inoculation (donors) and day 1, 3, 5, 7, 9 and 11 after exposure (direct contacts and indirect recipients). If donor and exposed animals are still positive for the presence of virus at day 9 and 11 post inoculation or exposure respectively, additional swabs will be collected (and tested daily) until no virus can be detected anymore. At day 14 (or 21 if animals are still virus positive at day 14) animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia, and serum will be collected for serological analysis.

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

The transmission model is a qualitative rather than a quantitative model. Within the influenza virus research field, where the first transmission models were developed, experiments with four inoculated donor animals are internationally accepted to study transmissibility. Therefore, the maximum number of animals per individual experiment will be 12: four donor animals, four direct contact animals and four indirect recipient animals. For basic investigation of the transmissibility of a virus, viruses are studied that do not transmit (0 out of 4 exposed animals positive), that transmit inefficiently (1 or 2 out of 4 exposed animals positive) or

transmit efficiently (3 or 4 out of 4 exposed animals positive). These transmission results will be confirmed by seroconversion. Additional data will be obtained about the kinetics of virus shedding (level of shedding and duration of shedding).

B. De dieren

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

Animal species for transmission studies will be selected based on the results of the studies described in Appendix 1.

Previously experimental set-ups have been developed (and used) in our laboratory for rodents, rabbits and ferrets.

Rats, hamsters, cotton rats and guinea pigs have been shown to be susceptible to different members of the virus families of *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Paramyxoviridae*, *Alphaviridae*.

Rabbits have been used for experimental infections with viruses from the families of *Coronaviridae*, *Flaviviridae*.

Ferrets have been used for experimental infections with viruses from the families of *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* and *Coronaviridae*.

Species, origin and life stages:

Mouse (*Mus musculus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Animals can be either males or females, depending on availability.

Rat (*Rattus norvegicus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Animals can be either males or females, depending on availability.

Cotton rat (*Sigmodon hispidus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Animals can be either males or females, depending on availability.

Guinea pig (*Cavia porcellus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated.

Female animals will be used because they are smaller and easier (and thus safer) to handle.

Hamster (*Mesocricetus auratus*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 6-8-weeks old, healthy, unvaccinated. Female animals will be used because they can be easily group housed (for contact transmission), are smaller and easier (and thus safer) to handle.

Rabbit (*Leporidae*) will be obtained from a commercial breeder. Animals will be 3-12 month old, healthy, unvaccinated.

Female animals will be used because they are smaller and easier (and thus safer) to handle. Females will receive injected contraceptive to prevent chronic oestrus.

Ferret (*Mustela putorius furo*) will be obtained from a ferret breeder. Animals will be 1-12 months old, healthy, unvaccinated. Female animals will be used because they are smaller and easier (and thus safer) to handle. Females may receive injected contraceptive to prevent chronic oestrus.

Estimated animal number:

-In the first experiment, one group of max 12 animals will be used. (4 donors, 4 direct contacts, 4 indirect recipients).

-When transmission via contact or via the air is demonstrated, a maximum of 3 additional experiments with 8 animals (4 donors and 4 (in-)direct contact animals) will be performed to study the duration of virus shedding from donors that results in transmission.

-When transmission via the air is demonstrated in the first experiment, a maximum of 2 additional experiments with 8 animals (4 donors and 4 indirect recipients) will be performed to study the distance over which the virus can be transmitted.

-If applicable, a direct comparison will be made with the transmissibility of a maximum of two known virus family members of the newly emerged virus present in humans and with a known public health impact. So, 2 experiments with 8 animals (4 donors and 4 (in-)direct contact animals).

If possible, experiments on e.g. duration of virus shedding and distance over which virus can be transmitted will be combined, to reduce the number of inoculated donor animals.

Total number of animals (max 2 animal species per virus, max 3 new viruses for the remaining duration of the project) = $2 \times 3 \times (12 + \max 3 \times 8 \text{ (duration of shedding)} + \max 2 \times 8 \text{ (transmission over different distance)} + \max 2 \times 8 \text{ (comparison with other virus family members)}) = \underline{\text{up to 408 animals}}$

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Replacement:

10.2.g

Reduction:

If possible, animals with a similar genetic background will be used, to reduce variation between animals as much as possible.

10.2.g

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

10.2.g

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Not applicable

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

10.2 g

Ferrets, guinea pigs and rabbits will be housed in custom-made transmission cages as individual animals (30cm x 30cm x 50 cm (WxHxD)) or in pairs (35cm x 30cm x 65 (WxHxD)). Larger cages are not possible in the negatively pressurized isolators. The dimensions are chosen so that two sets of coupled transmission cages can be fitted on top of each other in one isolator.

Rodents will be housed in modified type III cages (900cm², 15cm high). The ground surface will be divided in 1/3 (1 animal) and 2/3 (1 or 2 animals) by a perforated wall that allows airflow through the cage. Water and food are available on both sides of the perforated wall.

The dimensions of both experimental transmission set-ups have previously been discussed and approved by the IvD and DEC for ferrets, rabbits and hamsters. Individually housed animals will be able to see and hear their cage mates. Carpet tiles will be used as bedding material (to prevent fomite transmission via dust particles), water and food will be provided ad libitum.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Pain relieving methods will not be used since the possible pain and discomfort will be caused by the infection. Any interference with the course of infection may affect the outcome (transmissibility) of the study.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

10.2.g

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

10.2.g

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

10.2.g

In addition, in some experiments, groups of animals will be euthanized in the early stage of infections, prior to, or at onset of disease.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Humane end points are reached when: :

10.2.g

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Up to 75% of the animals (n= 306) may reach humane endpoints due to virus infection. Animals that do not become infected after exposure may experience mild discomfort due to the impoverished housing and swab collection under anesthesia.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

All 408 animals will experience moderate discomfort due to housing in non-enriched cages, swabbing under anesthesia (5 up to 10 times) and euthanasia. Up to 306 animals are expected to be infected with virus (after inoculation or upon exposure to inoculated donors) and may (depending on the virus) experience up to moderate discomfort as these animals will only be euthanized at the end of the study or earlier when humane end-points are reached, prior to severe disease.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

In the end the animals will be euthanized because they cannot be re-used for other experiments because of biosafety reasons

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

10.2.g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

10.2.g

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
------------	----------------

5

10.2.g
respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

10.2.g

The ability of a new virus to replicate and cause disease in an animal model, requires the presence of the appropriate target cells and sufficient homology of the virus receptors between the animal species and humans. Any differences in these factors between the animal species and humans may complicate translation to human cases. Since patient data on pathology is often lacking, here we will use a human lung xenograft mouse challenge model in 2 studies.

We previously showed that the human lung xenograft model in mice can be used to study the pathogenesis of the highly pathogenic Nipah virus in the human lung. We use immunodeficient mice as the platform mice to support the successful engraftment of human lung xenografts. Human fetal lung xenografts maintained in a humanized mouse model result in the development of mature human lung tissues within 3 months after implantation. Transplanted lung tissues rapidly vascularize and develop bronchioles (lined with columnar epithelium) and alveolar-like spaces closely resembling those seen in normal human lung tissue. In addition to implanting human xenografts, these mice can be used to engraft the human immune system resulting in human CD45+ cells in the peripheral blood 12 weeks post engraftment of hematopoietic stem cells. This combination of human lung tissue and a human immune system allows us to study both direct effects of the virus as well as immunopathological effects, which often play a role in the pathogenesis of respiratory viruses.

Objective 1. Determine the lung tropism and spread of an emerging respiratory virus in a humanized lung xenograft mouse model.

Study 1: We will first reconstitute animals with human immune cells (humanization), by irradiating mice to eliminate mouse hematopoietic stem cells in order to open space for reconstitution with human hematopoietic stem cells. Irradiated mice will undergo human immune system reconstitution by the bone marrow, liver, and thymus (BLT) reconstitution method, by receiving fetal liver and thymus tissue as well as CD34+ fetal liver cells from a corresponding donor.

Following humanization, we will also implant human fetal lung tissue in these mice to create lung xenografts. Regular physical examinations will be performed and can include recording body weight and (rectal) temperature. Humanized xenografted animals will be infected with a (clinical) sample of an emerging respiratory virus via intragraft inoculation. Regular physical examinations will be performed and can include recording body weight and (rectal) temperature, blood draw, up to daily throughout the study. Primary outcome parameters are virus replication kinetics, related pathologic lesions, cell tropism, and immune response at multiple time points throughout infection.

Objective 2. Testing treatment and vaccination strategies against emerging respiratory viruses.

Study 2: We will evaluate the efficacy of candidate preventative and/or therapeutic strategies including antiviral drugs, biologicals and vaccines, and determine the therapeutic window for effective treatment. Xenografted animals will be infected with a (clinical) sample of an emerging respiratory virus via intragraft inoculation. Depending on the strategy, animals will be treated prior to, or after infection. Animals will be monitored for the development of clinical signs daily. Regular physical examinations will be performed and can include recording body weight and rectal temperature, blood draw, up to daily throughout the study. Primary outcome parameters are virus replication kinetics, related pathologic lesions, cell tropism, and seroconversion in order to determine whether the preventive and therapeutic strategies prevent infection and/or disease.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

General:

Upon arrival animals will be group housed in HEPA-filtered negatively pressurized isolator cages and allowed to acclimatize for a minimum of 1 week.

All invasive procedures on animals will be performed under general anesthesia. Maximum volumes for blood draw will be in agreement with the BVA/FRAME/RSPCA/UFAW guidelines (1993). No more than 10% of circulatory blood volume will be drawn on a single occasion within a period of 3 weeks (no maximum for terminal cardiac). Routes of inoculation include: intragraft (IG) for virus inoculation and intraperitoneal (IP), or intravenous (IV) inoculation for preventive and/or therapeutic strategies. Maximum volumes for inoculation will depend on the route ranging from: IG= 100uL/graft, IP= 10mL/kg, IV= 5mL/kg.

At the end of the study or when reaching a humane end point (whichever comes first), animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia. In some experiments, animals will be euthanized at selected earlier time points to study tissue distribution of infected cells.

Human lung xenografting:

Animals will be grafted with human lung tissues subcutaneously on the back of the animal (up to 6 lung tissues per animal¹). Animals will be allowed to recover and human fetal tissues allowed to vascularize and develop into more mature structures for ~12 weeks (±4 weeks).

10.2.g [redacted] has shown that the majority of tissues will vascularize and develop mature lung structure. In experiments where the grafts will be infected through direct injection of the virus into the graft (intragraft), we propose to infect 2-3 grafts per animal. By infecting multiple tissues in 1 animal, we can minimize the number of animals needed due to variability of infection between grafts. For the direct infection of the grafts, we also include 2-3 non-infected grafts, which will allow us to test whether the virus can spread from the infected graft to other human tissues.

Reconstitution of human immune cells:

Mice will be irradiated at a dose of 200 cGy (full body), to eliminate mouse hematopoietic stem cells to open space for reconstitution with human hematopoietic stem cells. Within 2 days following irradiation, animals will undergo human immune system reconstitution (humanization) by the bone marrow, liver, and thymus (BLT) reconstitution method, by receiving fetal liver and thymus tissue as well as CD34+ fetal liver cells from a corresponding donor. A small fragment of human bone marrow, one of liver, and one of thymus, will be implanted under the kidney capsule through surgery and the CD34+ cells will be injected both i.v. and in the liver. In addition, reconstituted mice will be grafted with autologous human lung tissues subcutaneously on the back of the animal under the same anesthesia in order to minimize discomfort. Animals will be allowed to recover and human fetal tissues allowed to vascularize and develop into more mature structures for ~12 weeks (± 4 weeks).

At least 8 weeks after immune cell reconstitution, the level of human immune system reconstitution in BLT mice will be assessed by a blood draw.

All tissues and cells used for xenografting and humanization will be from the same donor.

Study 1. Emerging respiratory virus infection in a humanized lung xenograft model:

At day 0 (~12 weeks post engraftment), animals with a reconstituted human immune system and human lung xenografts will be infected with a single dose of virus under general anesthesia via the IG route. During the experiment the animals will be monitored for general health status and behavior daily and will be weighed regularly for the duration of the study (up to 28 d.p.i.). Clinical signs and aberrant behavior are recorded on a clinical scoring sheet and will be used to determine the humane end point in this study.

Every 1-4 d.p.i. a small volume blood sample can be collected under light sedation, for a maximum of 10 time points. A typical sample collection scheme could be: $\leq 0 - 1 - 3 - 5 - 7 - 9 - 11 - 14 - 21 - 28$ d.p.i.

At up to six separate time points (during acute infection and moderate clinical signs) between 1-21 d.p.i., a group of will be euthanized by exsanguination under general anesthesia to study tissue distribution and kinetics of virus replication and pathology. Controls include, uninfected, infected and non-reconstituted/xenograft, infected reconstituted/non-xenograft and control animals.

Uninfected controls are required to determine the effect of virus infection (such as pathological lesions) in the human lung xenograft. Infected, reconstituted but non-grafted control groups allows us to determine whether development of potential clinical signs are due to infection of the human lung xenograft, or due to infection of mouse tissue. Infected non-reconstituted (but xenografted) controls allows us to compare the effect of virus in the human lung xenograft in the presence and absence of human immune cells.

At the end of the study or when reaching a humane end point (whichever comes first), animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia to study tissue distribution of virus and pathology.

Study 2. Treatment of emerging respiratory virus infection in a humanized lung xenograft model:

10.2.g

Details on selection and rationale for the antivirals or biologicals (up to 4 antivirals or neutralizing antibodies), as well as the treatment strategy will depend on information available to us through literature and international collaborators and will be provided to the IVD through the study plan. In case of antivirals or biologicals, these can be administered prophylactic (starting day -1 prior to infection) or therapeutic (starting day 0, shortly after infection) up to twice daily via the oral, IP or IV route for up to 1 week.

At day 0, prior to challenge, a blood sample will be collected. Animals will be challenged with a single dose of virus under general anesthesia via the IG route of inoculation. In addition, for each treatment, an uninfected control group will be included. During the experiment the animals will be monitored for general

health status and behavior daily and will be weighed regularly for the duration of the study (up to 28 days post infection; d.p.i.). Clinical signs and aberrant behavior are recorded on a clinical scoring sheet and will be used to determine the humane end point in this study.

Every 1-4 d.p.i. a small volume blood sample can be collected under light sedation, for a maximum of 10 time points. A10.2.g

At up to two separate time points between 1-14 d.p.i. (based on study 1), two groups of animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia to study the ability of the treatment or vaccination to impact virus replication.

At the end of the study or when reaching a humane end point (whichever comes first), animals will be euthanized by exsanguination under general anesthesia.

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

Study 1 is descriptive and does not require statistical analysis, a minimum of 5 animals per group is needed to take into account the possible variable success in tissue engraftment and immune cell reconstitution in experiments with fully humanized animals. Based on the results from study 1, we will be able to calculate the minimum number of animals required for study 2 to detect a significant difference between treated and untreated animals. However, based on our knowledge of similar mouse infection models and efficacy of treatments, we estimate a group size of n=5.

B. De dieren

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

Mouse strains that lack mature lymphocytes (B and T cells) without leakiness, lack IL2R- γ (gamma c) expression, do not produce detectable serum immunoglobulin and have significantly diminished NK cell activity will be used as hosts for engraftment. Examples of these mouse strains include NOD scid gamma chain knock out (NSG), NOD Rag2 gamma chain (NRG) knock out mouse models. They will be bred internally or purchased from a licensed breeder. Their defective immunity prevents rejection of transplanted human tissues. Thus, a human hematolymphoid system can be established by grafting of hematopoietic tissues. This model can then be used to test the human immune response to infectious agents.

Animals will be 6-8 weeks old, healthy. Due to the multiple procedures performed on these animals during reconstitution and xenografting, grouphousing of males will be difficult. Therefore, to avoid solitary housing, animals will be females only, to allow group housing for 3-6 month.

Estimated animal number:

a minimum of 5 animals per group is needed to take into account the possible variable success in tissue engraftment and immune cell reconstitution in experiments as well as the limited loss (3%) of animals by GvH disease with fully humanized animals. Thus, the estimated animal number is based on the use of groups of 5 animals. In addition, up to 5 emerging respiratory viruses are expected to be tested for the duration of the project:

Study 1:

up to 6 time points (5 time points between day 1-21 and 1 group at end of experiment) x up to 5 virus strains x 5 animals = up to 150 animals + 3 uninfected reconstituted xenografted control groups (n=15 total) + 5 infected reconstituted but non-grafted control groups (n=25 total) + 5 infected non-reconstituted xenografted control groups (n=25 total) = **up to 215 animals**

Study 2:

up to 3 time points (2 time points between day 1-21 and 1 group at end of experiment) x up to 5 virus strains x 5 animals x up to 4 treatment strategies = up to 300 animals + 5 uninfected control groups (n=25 total) + 5 infected untreated control groups (n=25 total) = **up to 350 animals**

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

10.2.g

Reduction:

Animals with a similar genetic background will be used, to reduce variation between animals as much as possible. Multiple human lung tissues will be engrafted in a single mouse to reduce variation. In addition, samples and data from controls can be used between experiments to reduce the number of animals needed.

Refinement:

10.2.g

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

10.2.g

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n/a

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Surgical procedures, including the human fetal tissue SC implantation as well as the renal subcapsular implantations will be done under general anesthesia and peri-operative analgesia.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

To date, this model has been used for 3 different highly pathogenic emerging respiratory viruses (Nipah, MERS-CoV and Hantaviruses), none of these viruses caused clinical signs in these animals. Therefore we do not expect clinical signs due to virus infection. However, in the unlikely event that animals may develop clinical signs associated with virus infection, these clinical signs will most likely include malaise, loss of body weight, dehydration, respiratory signs.

Based on previous experience, we expect ~3% of animals which receive both a xenograft and human immune cells, to develop a graft-versus-host-like illness, generally characterized by graft rejection, ruffled fur, reduced activity and loss of body weight.

These and other clinical signs that may occur will be recorded

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

10.2.g

Based on previous experience with highly virulent respiratory viruses in this model, it is unlikely that these animals will develop clinical signs associated with virus infection, however, as this project is limited to viruses that cause severe disease in humans, we cannot rule out that a similar severity of clinical signs in an animal model may occur.

In addition, based on previous experience, we expect ~3% of animals which receive both a xenograft and human immune cells, to develop a graft-versus-host-like illness, generally characterized by graft rejection, ruffled fur, reduced activity and loss of body weight.

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

The clinical condition of the animals will be screened on a daily basis, or more often if the animal displays moderate disease, and as soon as humane endpoints are reached, animals will be euthanized. In addition, in some experiments, groups of animals will be euthanized in the early stage of infections, prior to, or at onset of disease.

In our experience, clinical signs due to infection or GvH will develop over a period of multiple days, and therefore the use of humane endpoints as described in section J will allow us to prevent severe discomfort.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

10.2.g

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

We expect ~3% of animals that received a xenograft and are reconstituted with human immune cells, to develop clinical signs and reach the humane end-points due to development of GvH.

Up to 515 animals will receive a xenograft and human immune cells:

3% of 515 = 15 animals

15 animals out of 565 total may reach a humane endpoint = ~3% of all animals on this project

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

10.2.g

Up to 525 animals will be infected with virus and may experience up to moderate discomfort due to infection or grafting, as these animals will be euthanized at the end of the study or earlier when humane end-points are reached, prior to severe disease.

Severity	#	%
Non-recovery		
Mild		
Moderate	565	100
Severe		
Total	See question B	100 %

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

At the end of the experiment, the animals will be euthanized to collect tissues for further analyses.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.g
Onderwerp: FW: Wijziging spoedaanvraag
Datum: maandag 4 mei 2020 17:31:00

21

Hoi,

Wie wil de 2^e beoordeling van deze leuke spoed-wijziging doen?

10.2.g

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e

Verzonden: maandag 4 mei 2020 15:25

Aan: 10.2.e

CC: 10.2.e)

Onderwerp: Wijziging spoedaanvraag

Hai Lidwine,

Zou jij AVD 10.2.g -2 willen oppakken? Het is een spoedaanvraag, er is er nog 1 binnen gekomen, dan pak ik die andere op. Eigenlijk zou deze middels een nieuwe aanvraag moeten (ze voegen een subdoel toe). Ze betalen wel netjes het volle tarief van een nieuwe aanvraag maar zouden hem officieel anders moeten aanleveren als we hem als nieuw zouden behandelen. Ik heb hier met 10.2.e over gesproken, en gezien het spoed is, ze wel het volle tarief betalen, en het doel erg past in het verlengde van wat ze al doen, gaan we hem als wijziging behandelen.

Groetjes 10.2.e

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Wijziging spoedaanvraag
Datum: maandag 4 mei 2020 15:25:19

22

Hai 10.2.e
Zou jij AVD 10.2.g -2 willen oppakken? Het is een spoedaanvraag, er is er nog 1 binnen gekomen, dan pak ik die andere op. Eigenlijk zou deze middels een nieuwe aanvraag moeten (ze voegen een subdoel toe). Ze betalen wel netjes het volle tarief van een nieuwe aanvraag maar zouden hem officieel anders moeten aanleveren als we hem als nieuw zouden behandelen. Ik heb hier met 10.2.e over gesproken, en gezien het spoed is, ze wel het volle tarief betalen, en het doel erg past in het verlengde van wat ze al doen, gaan we hem als wijziging behandelen.
Groetjes 10.2.e

Van: 10.2.g
Aan: Info-zbo
Cc: 10.2.g
Onderwerp: 10.2.g advies wijziging AVD 10.2.g -2
Datum: maandag 4 mei 2020 12:20:22
Bijlagen: AVD 10.2.g -2 wijziging advies.zip

23

Geachte CCD,

Hierbij ontvangt u, naar aanleiding van uw verzoek, van 10.2.g het advies en definitieve wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g -2.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

10.2.g

10.2.g

Van: 10.2.e) namens Info-zbo
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: 10.2.g advies wijziging AVD 10.2.g -2
Datum: maandag 4 mei 2020 15:30:55

Beste 10.2.e,
De documenten zijn in goede orde ontvangen.
Met vriendelijke groet,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

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

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

Van: 10.2.g

Verzonden: maandag 4 mei 2020 12:19

Aan: Info-zbo

CC: ***

Onderwerp: 10.2.g advies wijziging AVD 10.2.g -2

Geachte CCD,

Hierbij ontvangt u, naar aanleiding van uw verzoek, van 10.2.g het advies en definitieve wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g -2.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

10.2.g

10.2.g

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Cc: 10.2.e
Onderwerp: Beoordeling spoedaanvraag AVD 10.2.g -2
Datum: woensdag 6 mei 2020 16:28:00

Beste commissieleden,

Er is een wijziging ontvangen, welke met spoed is beoordeeld en daarom ook buiten de vergadering om aan jullie wordt aangeboden.

In jullie vergadermap staat de map AVD 10.2.g -2_SPOED met daarin de stukken.

Ik wil jullie vragen om **vóór vrijdagmiddag 8 mei 15 uur** te reageren, zodat de beschikking vrijdag verstuurd kan worden.

Mocht dat niet lukken, dan hoor ik dat graag.

Alvast bedankt!

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e
[Redacted signature]

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

Prinses Beatrixlaan 2 | 2595 AL | Den Haag

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis

Donderdags ben ik vrij

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Onderwerp: Beoordeling spoedaanvraag
Datum: woensdag 6 mei 2020 16:30:00

Beste commissieleden,
Er is een wijziging ontvangen, welke met spoed is beoordeeld en daarom ook buiten de vergadering om aan jullie wordt aangeboden.
In jullie RVO-mailbox staat het nummer van de aanvraag.
Ik wil jullie vragen om **vóór vrijdagmiddag 8 mei 15 uur** te reageren, zodat de beschikking vrijdag verstuurd kan worden.
Mocht dat niet lukken, dan hoor ik dat graag.
Alvast bedankt!
Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis
Donderdags ben ik vrij

Van: 10.2.e
Onderwerp: FW: Wijziging spoedaanvraag
Datum: woensdag 6 mei 2020 16:24:00

FYI

10.2.e

Van: 10.2.e

Verzonden: woensdag 6 mei 2020 16:10

Aan: 10.2.e

Onderwerp: Re: Wijziging spoedaanvraag

Hoi 10.2.e

11.1

[Redacted]

Groet,

10.2.e

Verstuurd vanaf mijn iPhone

Op 6 mei 2020 om 15:52 heeft 10.2.e het volgende geschreven:

Hoi 10.2.e,

Omdat jij over de wijziging, die eigenlijk als nieuwe aanvraag ingediend had moeten worden, met 10.2.e gesproken had en jullie besloten hadden dit als zodanig te accepteren vanwege de spoed, en omdat jij gaat over de processen, leek het 10.2.e en mij een goed idee dat je het Advies aan de CCD no even doorneemt wat betreft het proces. Je mag in mijn mapje kijken

10.2.g

Maar ik heb het belangrijkste ook hieronder even neergezet.
Mocht je (geen) opmerkingen hebben, wil je dat dan laten weten? Liefst vandaag...
Alvast bedankt!

11.1

[Redacted]

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.g

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Prinses Beatrixlaan 2 | 2595 AL | Den Haag

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis
Donderdags ben ik vrij

Van: 10.2.e

Verzonden: woensdag 6 mei 2020 14:29

Aan: 10.2.e

Onderwerp: RE: Wijziging spoedaanvraag
done

Van: 10.2.e

Verzonden: maandag 4 mei 2020 17:32

Aan: 10.2.e

Onderwerp: FW: Wijziging spoedaanvraag

Hoi,

Wie wil de 2^e beoordeling van deze leuke spoed-wijziging doen?

10.2.g

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e

Verzonden: maandag 4 mei 2020 15:25

Aan: 10.2.e

CC: 10.2.e

Onderwerp: Wijziging spoedaanvraag

Hal 10.2.e

Zou jij AVD 10.2.g -2 willen oppakken? Het is een spoedaanvraag, er is er nog 1 binnen gekomen, dan pak ik die andere op. Eigenlijk zou deze middels een nieuwe aanvraag moeten (ze voegen een subdoel toe). Ze betalen wel netjes het volle tarief van een nieuwe aanvraag maar zouden hem officieel anders moeten aanleveren als we hem als nieuw zouden behandelen. Ik heb hier met 10.2.e over

gesproken, en gezien het spoed is, ze wel het volle tarief betalen, en het doel erg past in het verlengde van wat ze al doen, gaan we hem als wijziging behandelen.
Groetjes **10.2.e**

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: Wijziging spoedaanvraag
Datum: woensdag 6 mei 2020 15:54:00

Hoihoi,
Dank voor je goede terugkoppeling. 10.2.g
[redacted]. Heb de BOB ook toegevoegd aan de map.

Dat wilde ik je even laten weten
Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.
Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e
www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.g
Verzonden: woensdag 6 mei 2020 14:29
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: Wijziging spoedaanvraag
done

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 4 mei 2020 17:32
Aan: 10.2.e

Onderwerp: FW: Wijziging spoedaanvraag

Hoi,

Wie wil de 2^e beoordeling van deze leuke spoed-wijziging doen?

10.2.g

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.
Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e
www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 4 mei 2020 15:25
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e

Onderwerp: Wijziging spoedaanvraag

Hal 10.2.e,

Zou jij AVD 10.2.e -2 willen oppakken? Het is een spoedaanvraag, er is er nog 1 binnen gekomen, dan pak ik die andere op. Eigenlijk zou deze middels een nieuwe aanvraag moeten (ze voegen een subdoel toe). Ze betalen wel netjes het volle tarief van een nieuwe aanvraag maar

zouden hem officieel anders moeten aanleveren als we hem als nieuw zouden behandelen. Ik heb hier met 10.2.e over gesproken, en gezien het spoed is, ze wel het volle tarief betalen, en het doel erg past in het verlengde van wat ze al doen, gaan we hem als wijziging behandelen.

Groetjes 10.2.e

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: Wijziging spoedaanvraag
Datum: woensdag 6 mei 2020 15:52:00

Hoi 10.2.e
Omdat jij over de wijziging, die eigenlijk als nieuwe aanvraag ingediend had moeten worden, met 10.2.e gesproken had en jullie besloten hadden dit als zodanig te accepteren vanwege de spoed, en omdat jij gaat over de processen, leek het 10.2.e en mij een goed idee dat je het Advies aan de CCD no even doorneemt wat betreft het proces. Je mag in mijn mapje kijken 10.2.g

Maar ik heb het belangrijkste ook hieronder even neergezet.
Mocht je (geen) opmerkingen hebben, wil je dat dan laten weten? Liefst vandaag...
Alvast bedankt!

Proces

11.1

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e
Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis
Donderdags ben ik vrij

Van: 10.2.e
Verzonden: woensdag 6 mei 2020 14:29
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: Wijziging spoedaanvraag
done

Van: 10.2.e
Verzonden: maandag 4 mei 2020 17:32
Aan: 10.2.e

Onderwerp: FW: Wijziging spoedaanvraag

Hoi,

Wie wil de 2^e beoordeling van deze leuke spoed-wijziging doen?

10.2.g

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.
Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e

Verzonden: maandag 4 mei 2020 15:25

Aan: 10.2.e

Onderwerp: Wijziging spoedaanvraag

Hai 10.2.e

Zou jij AVD 10.2.g -2 willen oppakken? Het is een spoedaanvraag, er is er nog 1 binnen gekomen, dan pak ik die andere op. Eigenlijk zou deze middels een nieuwe aanvraag moeten (ze voegen een subdoel toe). Ze betalen wel netjes het volle tarief van een nieuwe aanvraag maar zouden hem officieel anders moeten aanleveren als we hem als nieuw zouden behandelen. Ik heb hier met 10.2.e over gesproken, en gezien het spoed is, ze wel het volle tarief betalen, en het doel erg past in het verlengde van wat ze al doen, gaan we hem als wijziging behandelen.

Groetjes 10.2.e

Van: 10.2.e [redacted] namens [Info-zbo](#)
Aan: 10.2.g [redacted]
Cc: 10.2.e [redacted]
Onderwerp: Beoordeling AVD1 10.2.g [redacted] 2
Datum: dinsdag 12 mei 2020.15:02:00

30

Beste meneer 10.2.e,
Van mijn collega begreep ik dat u gevraagd heeft om de stand van zaken van wijziging AVD 10.2.g [redacted]-2. Gisteren heb ik hierover meneer 10.2.e [redacted] gebeld; de aanvraag leverde discussie op, waarop besloten is de wijziging in de komende vergadering te bespreken. Deze vergadering is vrijdag. Ik verwacht vrijdag of anders maandag de beschikking te kunnen sturen. Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e [redacted]
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.g
Aan: "Info-zbo"
Onderwerp: RE: Beoordeling AVD 10.2.g -2
Datum: dinsdag 12 mei 2020 19:55:06
Bijlagen: image001.png
image002.png
image003.png
image004.png
image005.png
image006.png

Geachte mevrouw 10.2.e
Hartelijk dank voor deze informatie, wij wachten dit af.
Met vriendelijke groet,

10.2.e



Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 12 mei 2020 15:02
Aan: 10.2.g
CC: 10.2.e
Onderwerp: Beoordeling AVD 10.2.g -2

Beste meneer 10.2.e

Van mijn collega begreep ik dat u gevraagd heeft om de stand van zaken van wijziging AVD 10.2.g -2. Gisteren heb ik hierover meneer 10.2.e gebeld; de aanvraag leverde discussie op, waarop besloten is de wijziging in de komende vergadering te bespreken. Deze vergadering is vrijdag. Ik verwacht vrijdag of anders maandag de beschikking te kunnen sturen.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e
www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

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
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: terugbelverzoek Covid-19
Datum: dinsdag 12 mei 2020 14:55:00

Ja klopt, ik had de plaatsvervangend onderzoeker gesproken en die zou het doorgeven aan de onderzoeker. Maar heb niet de IvD gesproken... Ik zal ze even een berichtje sturen.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.
 Met vriendelijke groeten,
 Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e
www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 12 mei 2020 13:37
Aan: 10.2.e
Onderwerp: Fwd: terugbelverzoek Covid-19
 Deze had jij opgepakt toch?

Verstuurd vanaf mijn iPhone

Begin doorgestuurd bericht:

Van: "10.2.e"
Datum: 12 mei 2020 om 12:33:04 CEST
Aan: "10.2.e"
Onderwerp: FW: terugbelverzoek Covid-19

Het is trouwens 10.2.e

Van: 10.2.e
Verzonden: dinsdag 12 mei 2020 12:30
Aan: 10.2.e
Onderwerp: terugbelverzoek Covid-19
Urgentie: Hoog

Hoi 10.2.e
 10.2.e van 10.2.g wilt graag de status weten van een spoedwijziging.
 AVD 10.2.g -2.
 10.2.e of je kan hem mailen.

Dankjewel!

Met vriendelijke groet,

10.2.e
 Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
 Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

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

Van: 10.2.e [redacted] namens [Info-zbo](#)
Aan: 10.2.g [redacted]
Cc: 10.2.e [redacted]
Onderwerp: Beschikking AVD 10.2.g [redacted] -2
Datum: vrijdag 15 mei 2020 18:36:00
Bijlagen: [Beschikking TOE.pdf](#)
[AVD 10.2.g \[redacted\] -2 advies wijziging.pdf](#)

33

Geachte 10.2.e [redacted]
Bijgaand de beschikking van aanvraag AVD 10.2.g [redacted] -2.
Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e [redacted]
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e
Aan: 10.2.e
Onderwerp: beschikking
Datum: vrijdag 15 mei 2020 14:29:00

Hoi 10.2.g,
Zoals aangegeven, de beschikking van de wijziging staat:
10.2.g

De laatste pagina verwijder ik als ik 'm omzet naar pdf. Het verwijderen in Word levert veel opmaak-problemen op...
Ik hoor graag of je akkoord bent (en dan je digitale handtekening eronder hebt gezet) of dat je opmerkingen hebt.
Alvast bedankt!
Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis
Donderdags ben ik vrij



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.g

t.a.v. 10.2.g

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
AVD10.2.g -2

Bijlagen

1

Datum 15 mei 2020

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte 10.2.e

Op 21 april 2020 hebben wij uw aanvraag voor wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "10.2.g" met aanvraagnummer AVD10.2.g, waarvoor op 10.2.g een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD10.2.g-2. Met de aangevraagde wijziging van de eerder verleende vergunning beoogt u nieuwe dierproeven 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 10.2.g 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 10.2.g (hierna: de DEC). Dit advies is opgesteld op 4 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 en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Overwegingen

Op grond van de bovenstaande stukken zijn wij van mening dat de toe voegen dierproeven toelaatbare wijzigingen betreffen van het project, waarvoor op 4 juli 2018 een vergunning is verleend.

Vergunning

Aan de vergunning worden de volgende dierproeven toegevoegd:

Datum
15 mei 2020

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD10.2.g -2

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.4 Transmission of emerging viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents	Muizen; Ratten; Katoenratten; Cavia's; Hamsters; Konijnen; Fretten	408	100% matig
3.4.4.5 10.2.g respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model	Muizen	565	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. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Drs. F. Braunstahl

10.2.g

Bijlagen

- DEC-advies

Datum
15 mei 2020

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 10.2.g -2

Van: Veld, M.G.R. ter (Marcel)
Aan: Hellebrekers, L.J. (Ludo); Klatter, F.A. (Flip); Blaauboer, B.J. (Bas); Stassen, E.N. (Elsbeth); 10.2.e
Cc: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Onderwerp: RE: Beoordeling spoedaanvraag AVD 10.2.g -2
Datum: vrijdag 8 mei 2020 22:57:01

LS,
Met excuses voor de late reactie, ik dacht dat ik bij was.

11.1

Met vriendelijke groet en fijn weekend,
Marcel

Van: Hellebrekers, L.J. (Ludo)

Verzonden: vrijdag 8 mei 2020 20:39

Aan: Klatter, F.A. (Flip) ; Blaauboer, B.J. (Bas) ; Stassen, E.N. (Elsbeth) ; 10.2.e);
Veld, M.G.R. ter (Marcel)

CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry)

Onderwerp: RE: Beoordeling spoedaanvraag AVD 10.2.g -2

Allen

11.1

Ludo

Van: Klatter, F.A. (Flip) 10.2.g

Verzonden: donderdag 7 mei 2020 15:53

Aan: Blaauboer, B.J. (Bas) 10.2.g >; Stassen, E.N. (Elsbeth)

10.2.g ; 10.2.e Hellebrekers, L.J.

(Ludo) 10.2.g Veld, M.G.R. ter (Marcel) 10.2.g

CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry) 10.2.g

Onderwerp: RE: Beoordeling spoedaanvraag AVD 10.2.g -2

Beste allen,

11.1

Groet,
Flip

Flip A. Klatter
Bestuurslid CCD
Mobiël: 10.2.g

Van: Blaauboer, B.J. (Bas) 10.2.g
Verzonden: donderdag 7 mei 2020 15:16

Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth) <10.2.g>; 10.2.g
Hellebrekers, L.J. (Ludo) 10.2.g; Klatter, F.A. (Flip) 10.2.g; Veld, M.G.R. ter (Marcel) 10.2.g
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry) 10.2.g
Onderwerp: RE: Beoordeling spoedaanvraag AVD 10.2.g -2

Beste allen,
11.1

Bas
PS: ik heb hetzelfde probleem als Elsbeth mbt de moeilijke inlog, en als je er eenmaal in bent, wordt je er om de haverklap uitgegooid. Doe hier iets aan (DICTU!).

Van: Stassen, E.N. (Elsbeth) 10.2.g
Verzonden: donderdag 7 mei 2020 10:39
Aan: 10.2.e Hellebrekers, L.J. (Ludo)
10.2.g >; Blaauboer, B.J. (Bas) 10.2.g; Klatter, F.A. (Flip)
<10.2.g Veld, M.G.R. ter (Marcel) 10.2.g >
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry) <10.2.g>
Onderwerp: RE: Beoordeling spoedaanvraag AVD 10.2.g -2

Beste allen,
11.1

Even een ander punt van zorg voor de komende spoedaanvragen en de voorbereiding voor de vergadering van de CCD op 10.2.g met de huidige onstabiele verbinding is het niet mogelijk adequaat de stukken te bestuderen. Voor deze ene wijziging heb ik heel veel pogingen moeten ondernemen om bij de stukken te komen. Vervolgens word ik er dan continu uitgegooid. Kunnen jullie nadenken over een oplossing?
Vriendelijke groet,
Elsbeth

From: 10.2.e
Sent: Wednesday, May 6, 2020 4:29 PM
To: Hellebrekers, L.J. (Ludo) 10.2.g Blaauboer, B.J. (Bas)
10.2.g; Klatter, F.A. (Flip) 10.2.g Veld, M.G.R. ter (Marcel)
10.2.g; Stassen, E.N. (Elsbeth) 10.2.g
Cc: Braunstahl, drs. F. (Ferry) 10.2.g
Subject: Beoordeling spoedaanvraag AVD20174312-2

Beste commissieleden,
Er is een wijziging ontvangen, welke met spoed is beoordeeld en daarom ook buiten de vergadering om aan jullie wordt aangeboden.
In jullie vergadermap staat de map AVD 10.2.g 2_SPOED met daarin de stukken.
Ik wil jullie vragen om vóór vrijdagmiddag 8 mei 15 uur te reageren, zodat de beschikking vrijdag verstuurd kan worden.
Mocht dat niet lukken, dan hoor ik dat graag.
Alvast bedankt!

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Prinses Beatrixlaan 2 | 2595 AL | Den Haag

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis
Donderdags ben ik vrij



Advies aan CCD

Datum 4 mei 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag wijziging projectvergunning
AVD 10.2.g -2

Instelling: 10.2.g

Onderzoeker: Dhr. 10.2.e

Voor aanvraag AVD 10.2.g is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD 10.2.g -2. Het project is getiteld: 10.2.g

In de oorspronkelijke vergunning zijn 3 bijlagen vergund; 10.2.g

In april is een melding ingediend (AVD 10.2.g -1) ook betreffende COVID-19: CITAAT Coronavirussen hebben een vetmembraan, en infectie met deze virussen wordt gemedieerd door het virale fusie-eiwit, dat de membraan van het virus laat fuseren met de membraan van de gastheer cel. Door dit fusieproces te remmen zou transmissie van het virus van de ene gastheer voorkomen kunnen worden. Deze methode is beproefd en wordt klinisch toegepast in het kader van onder andere besmetting met het HIV-virus 10.2.g. De reden voor het indienen van deze melding is dat het voorgestelde experiment weliswaar direct aansluit bij specifiek projectdoel 2: 10.2.g. Echter, het nu te testen fusie-remmende peptide is geen bestaand generiek antiviraal middel maar specifiek voor dit virus. De te onderzoeken interventiestrategie is beproefd en samenwerkende partijen zijn begonnen met het voorbereiden van het produceren van de fusie-remmende peptiden onder GMP condities in aanloop op voorbereiding van fase 1 klinische studies.

Proces

Er worden 2 Bijlagen Dierproeven toegevoegd aan het project. Er is binnen het secretariaat discussie geweest of het toevoegen van een nieuwe sub-doelstelling betreft. Volgens de beleidsregels meldingen en wijzigingen (Zie figuur 2 AVD 10.2.g) moet voor het toevoegen van een (sub)doelstelling een nieuwe aanvraag ingediend worden. De aanvraag is echter als wijziging ingediend, omdat het in het verlengde van de oorspronkelijke doelstelling ligt. Zie verder in de Samenvatting.

Inhoud wijziging

Citaat: "De wijziging betreft het toevoegen van twee bijlagen met betrekking tot het uitvoeren van transmissie studies en het gebruik van gehumaniseerde muizen met humane long xenografts in het bestuderen van nieuwe opkomende virussen."

De keuze voor de diersoort voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.4 is afhankelijk van de uitkomsten van Bijlage Dierproeven 3.4.4.1

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.4 Transmission of emerging viruses in ferrets, rabbits, guinea pigs or rodents	Muizen; Ratten; Katoenratten; Cavia's; Hamsters; Konijnen; Fretten	408	100% matig
3.4.4.5 10.2.g respiratory viruses in a human lung xenograft mouse model	Muizen	565	100% matig

Reden wijziging

Citaat: Projectvergunning AVD1 10.2.g titel 10.2.g heeft ten doel bij een uitbraak van een nieuwe nog onbekende virusziekte in de humane populatie snel het pathogene virus 10.2.g

Echter, er is momenteel sprake van een Covid-19 pandemie veroorzaakt door een nieuw emerging virus, SARS-CoV-2, en er worden wereldwijd drastische maatregelen genomen om verspreiding in te dammen en sterfgevallen te beperken. Het actuele dieronderzoek met SARS-CoV-2 wordt derhalve verricht binnen deze projectvergunning, in samenhang met het al het andere onderzoek zoals klinisch en epidemiologisch onderzoek.

De wijziging betreft het volgende:

Tijdens deze uitbraak is duidelijk geworden dat twee belangrijke aspecten ontbraken in de oorspronkelijke projectvergunning, namelijk i) de rol van verschillende transmissieroutes (direct contact of via de lucht) van SARS-CoV-2 en toekomstige emerging virussen, en ii) de mogelijkheid om de kinetiek van virus replicatie en geassocieerde pathologie te bestuderen in een humane long (door beperkte beschikbaarheid van data van patienten).

Beoordeling wijziging door DEC:

Kwaliteit DEC-advies: Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

Citaten: C1 (toetsbaar): *De nu gevraagde wijzigingen passen binnen de oorspronkelijke doelstelling* 10.2.g

Niet alleen voor het opzetten van vervolgonderzoek, maar ook voor het direct nemen van maatregelen die verdere verspreiding kunnen

voorkomen, is het van belang om vast te stellen via welke transmissieroute(s) het virus wordt overgedragen, in welke cellen het zich in eerste instantie vermenigvuldigt en tot welke vormen van pathologie dat kan leiden. De gevraagde wijziging geeft invulling aan de grote behoefte aan snel beschikbare data over juist deze aspecten.

C10 (huisvesting): In het kader van de transmissie-experimenten zullen de dieren in bijlage 4 (fretten, cavia's, konijnen en muizen paarsgewijs gehuisvest worden in kooien die, om ze te kunnen plaatsen in isolatoren, maten hebben die afwijken van de richtlijn. Verder ontbreekt kooiverrijking, omdat bedding en voorwerpen invloed kunnen hebben op de (wijze) van transmissie. Deze afwijkingen zijn noodzakelijk voor het behalen van de doelstellingen van de experimenten. De commissie heeft het ten hoogste matige ongerief dat dit met zich meebrengt in haar afweging betrokken.

C18 (geslachten; zwarte tekst = oorspronkelijk advies; rode tekst betreft deze wijziging): Zowel mannelijke als vrouwelijke dieren zullen worden ingezet bij de muis, rat en katoenrat en bij de NHP. Dit is afhankelijk van de beschikbaarheid en beide geslachten kunnen worden gebruikt. Bij hamsters, cavia's, konijnen en fretten is dit niet goed mogelijk en zullen alleen vrouwelijke dieren worden gebruikt. Dit is wegens de agressiviteit van de mannelijke dieren bij deze soorten waardoor bij gebruik van mannelijke dieren de veiligheid van de onderzoekers niet gegarandeerd kan worden. *De onderbouwing van het gebruik van dieren van verschillende geslachten in de toegevoegde appendices is conform het oorspronkelijke project.*

11.1

Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om tot een oordeel te kunnen komen. Het DEC-advies kan ten grondslag liggen aan het besluit.

Het toevoegen van een (sub)doelstelling moet volgens de beleidsregels middels een nieuwe aanvraag ingediend worden. Het secretariaat is van mening dat het hier gaat om nieuwe Bijlagen Dierproeven, die logischerwijs voortvloeien uit de doelstellingen zoals in de oorspronkelijke aanvraag beschreven en ziet dit daarom niet als een nieuwe (sub)doelstelling. Het wijzigingsverzoek is daarom als zijnde in behandeling genomen.

De dieren worden niet volgens Bijlage III gehuisvest. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd en het secretariaat volgt hierin het DEC-advies.

Voor Cavia's; Hamsters; Konijnen; Fretten geldt dat, net als in de oorspronkelijke aanvraag, alleen vrouwelijke dieren worden gebruikt, omdat deze kleiner zijn en makkelijker te hanteren waardoor het veiliger is. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd en het secretariaat volgt hierin het DEC-advies.

Advies

Het Secretariaat 11.1 [REDACTED]
Het Secretariaat 11.1 [REDACTED]

Voor het overige blijft de vergunning ongewijzigd.



> Retouradres Postbus 93118, 2509 AC Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproe
ven.nl

Datum 22 mei 2020
Onderwerp Beslisboom wijziging

Onze referentie
CCD 20

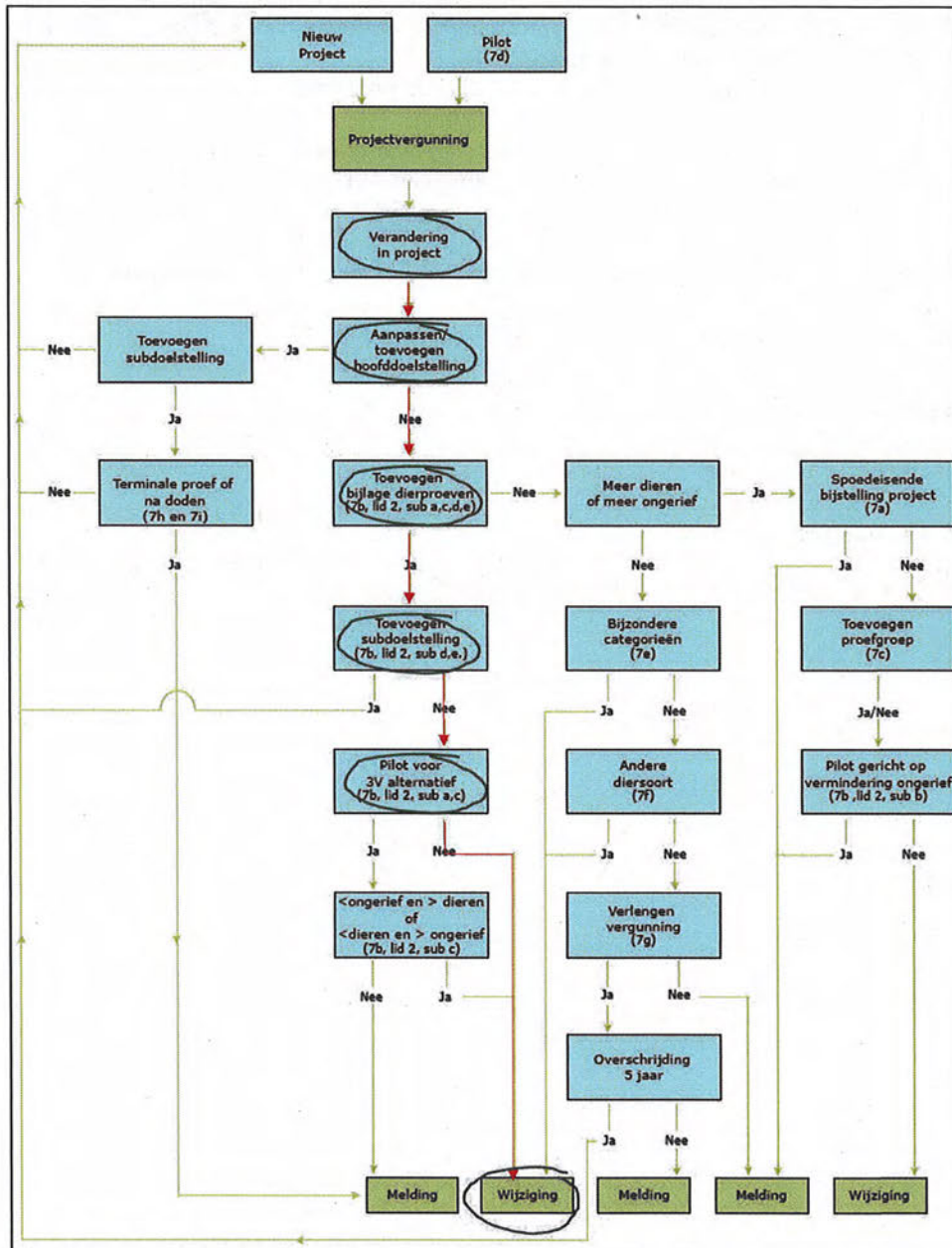
In de vergadering van 15 mei 2020 is wijziging AVD 10.2.g -2 besproken. Hierbij is gediscussieerd of de aanpassingen middels een wijziging of nieuwe aanvraag ingediend moest worden. Het doel van deze aanvraag is (citaat): 10.2.g

De wijziging is in rode tekst weergegeven. Het betreft dus een wijziging in de doelstelling.

Om te beoordelen of een aanpassing in een project als wijziging of als nieuwe aanvraag ingediend moet worden, staat in de Toelichting Beleidsregels Meldingen een beslisboom weergegeven (zie figuur 1).

Bij een verandering in een project, wordt eerst bekeken of de hoofddoelstelling wordt aangepast of toegevoegd. Hoewel de transmissie is toegevoegd aan de doelstelling, is dit een zeer logische vervolgstap die samenhangt met de al eerder beschreven doelstelling en ook onder de karakterisering van een virus valt. Daarnaast betreft de wijziging onderzoek naar COVID-19, waarbij de transmissie van het virus een belangrijke rol speelt vanwege de huidige pandemie. Een dergelijke pandemie, met het daarbij horende en van grote belang zijnde onderzoek naar de transmissie, kon moeilijk voorzien worden.

Gezien de samenhang van de toevoeging in de doelstelling met de oorspronkelijke doelstelling, is het secretariaat van mening dat hier niet een zodanige aanpassing betreft dat hiervoor een nieuwe aanvraag ingediend moet worden.



Figuur 1: Beslisboom uit Toelichting Beleidsregels meldingen

Van: 10.2.e [redacted] namens Info-zbo
Aan: 10.2.g [redacted]
Onderwerp: Terugkoppeling AVD 10.2.g [redacted] -2
Datum: woensdag 10 juni 2020 09:20:00

Geachte 10.2.g [redacted],

Op 21 april 2020 hebben wij een aanvraag voor een wijziging op een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project "10.2.g [redacted]" met aanvraagnummer AVD 10.2.g [redacted] -2.

De CCD heeft de aanvrager geen aanvullende vragen gesteld.

De CCD heeft besloten de wijziging toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 15 mei 2020.

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

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

Met vriendelijke groeten,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven

10.2.e [redacted]

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e
Aan: Secretariaat OBDA
Onderwerp: NTS 10.2.g-2
Datum: woensdag 10 juni 2020 09:27:00
Bijlagen: AVD 10.2.g -2 NTS publicatie.pdf

Hoi,
Bijgaande NTS van aanvraag 10.2.g-2 kan gepubliceerd worden. Let op: de rode tekst moet blijven staan, want het betreft een wijziging
Geen opmerkingen
beoordeling achteraf JA
Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

10.2.e
Uitvoeringsexpert

Vrijdag 12 juni t/m vrijdag 3 juli ben ik afwezig.

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

M: 10.2.e

Werkdagen: maandag t/m woensdag en vrijdag; de woensdag werk ik thuis
Donderdags ben ik vrij

