

- de Europese Farmacopoea. Hierbij gaat het specifiek om de monografieën voor levende Marek virus vaccin (EP9.0 04/2013-0589) en levende Infectieuze Bursitis Virus vaccins (EP9.0 07/2019-0587) en de algemene monografieën over veiligheid (EP9.0 04/2013-50206) en werkzaamheid (EP9.0 04/2008-50207) van veterinaire vaccins;

- de EMA. In de richtlijnen opgesteld door de EMA is aangegeven hoe de veiligheid van specifiek de recombinant vaccins moet worden onderzocht (EMA/CVMP/004/04-FINAL) en hoe de impact van de aanwezigheid van (maternale) antilichamen op de werkzaamheid van vaccins moet worden onderzocht (EMA/CVMP/IWP/439467/2007);

- en de VICH: in de richtlijnen (VICH GL 41 & VICH GL 44) opgesteld door de VICH wordt specifiek aangegeven hoe de veiligheid van het vaccin in het doeldier (in dit geval de kip) moet worden onderzocht.

Het vaccin mag op de markt worden gebracht als zowel de veiligheid voor de kip (het doeldier) en kalkoen (een voor het vaccin virus vatbare diersoort) en de werkzaamheid in de kip zijn aangetoond. De tien dierproeven die hiervoor nodig zijn vormen tezamen dit project.

De gevolgde experimentele strategie is duidelijk en logisch. Het betreft één recombinant vaccin waarvan eerst de veiligheid voor kippen, vervolgens de veiligheid voor kalkoenen en tenslotte de werkzaamheid in kippen aangetoond wordt. De vertaling van de doelstellingen naar de opzet van het project en de dierproeven is zeer inzichtelijk, herleidbaar en volgt de wettelijke richtlijnen. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proeven in de weg zou kunnen staan.

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, wettelijk verplicht, sluit aan bij de hoofddoelstelling.

### **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 te bepalen of een recombinant vaccin, opgebouwd uit het gehele genoom van een Marek vaccin virus (aangeduid als HVT) waarin een klein stukje van een Gumboro vaccin virus is ingebouwd (aangeduid als IBD) veilig is voor de kip (het doeldier). Hiervoor worden twee toedieningsroutes gebruikt, te weten *in ovo* en intramusculair. Daarnaast wordt bepaald of dit HVT-IBD vaccin veilig is voor de kalkoen (een voor het vaccin virus vatbare diersoort in de pluimveesector) en of het HVT-IBD vaccin voor de kip werkzaam is tegen Marekse ziekte (HTV-deel van het vaccin) en de ziekte van Gumboro (IBD-deel van het vaccin). Tevens zullen als onderdeel van de directe doelstellingen de aanvang



en de duur van de bescherming worden bepaald. Het uiteindelijke doel van dit project is de registratie van het HVT-IBD vaccin in Europa mogelijk te maken. Het HVT-IBD vaccin dat in dit project wordt onderzocht is in Amerika ontwikkeld en wordt o.a. bestemd voor de Europese markt. De aanvrager motiveert overtuigend waarom specifiek voor toelating tot de Europese markt opnieuw getest moet worden, nl omdat het vaccin nieuw is en de Europese en Amerikaanse toelatingsvereisten (nog) niet geharmoniseerd zijn.

De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie bestaat tussen het directe en het uiteindelijke doel en dat het doel gerechtvaardigd is in de context van de behoeften vanuit de pluimveehouderij (voorkomen van economische schade, bescherming van de kippen tegen ongerief en ziekte, beschikbaarheid van meerdere, werkzame, vaccins en minder afhankelijkheid van beschikbaarheid van vaccin van bepaalde producent).

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 dit project zijn:

- Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn in lichte, matige of ernstige mate wordt aangetast door een aantal weinig belastende experimentele handelingen, en in bepaalde gevallen het risico van ziekteontwikkeling. Aan het eind van de experimenten worden alle dieren gedood voor weefselonderzoek. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier en de beperking van het natuurlijke gedrag door de huisvesting in isolatoren. De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.
- Voor de aanvrager geldt dat er sprake is van wettelijk verplicht onderzoek om de registratie van het HVT-IBD vaccin in Europa mogelijk te maken
- Voor pluimveehouders betekent de beschikbaarheid van een dergelijk vaccin dat zij uiteindelijk hun dieren breed kunnen beschermen tegen de Marekse ziekte en de ziekte van Gumboro op een wijze die voor de kip minder ongerief met zich meebrengt omdat een enkele vaccinatie voldoende is. (De huidige vaccins moeten op twee tijdstippen toegediend worden). Registratie van het vaccin op de Europese markt zorgt er ook voor dat er meerdere, geteste en werkzame vaccins op de markt komen, hetgeen de afhankelijkheid van een enkel vaccin en een enkele leverancier sterk zal doen verminderen
- De zeer grote aantallen pluimvee die uiteindelijk gevrijwaard blijven van het brede scala van negatieve gevolgen van infectie met HTV en/of IBD zijn eveneens belanghebbenden. De wettelijk voorgeschreven experimenten in dit project beogen de dieren te beschermen tegen het op de markt komen van vaccins die niet werkzaam zijn en/of hun gezondheid kunnen schaden.

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.

De in het project beschreven experimenten bestaan uit het vaccineren van dieren met een recombinant verzwakt levend vaccin en challenges met Marek virus. Om te voorkomen dat in het vaccin aanwezige stoffen en pathogenen zich buiten de instelling kunnen verspreiden worden de experimenten uitgevoerd onder condities waarbij dit wordt uitgesloten. Gezien deze voorzorgsmaatregelen verwacht de DEC geen substantiële milieu effecten.

### **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 aanvrager en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager, een ervaren en gespecialiseerde contractresearchorganisatie, beschikt over uitgebreide ervaring met dit soort experimenten en over de daarvoor benodigde faciliteiten. De commissie is ervan overtuigd dat de ervaring en expertise bij de aanvrager ertoe zullen leiden dat de directe doelstelling en de einddoelstelling haalbaar zijn, dat er zorgvuldig met de proefdieren gewerkt zal worden en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.

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*).

Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstelling en de gekozen strategie en experimentele aanpak zijn conform de drie wettelijke richtlijnen: Europese Farmacopoea, de EMA en de VICH (zie ook C1 en C4). De commissie is van mening dat de doelen haalbaar zijn binnen de aangevraagde looptijd 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*).

Er is geen sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.

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 dieren worden gehuisvest in isolatoren in een zodanige bezetting dat de vloeroppervlakte per dier altijd voldoet aan de richtlijn. Om kannibalisme tegen te gaan worden de dieren vanaf 7 dagen leeftijd gehuisvest onder rood in plaats van wit licht. Hierbij wordt de voor deze dieren gangbare licht-donker cyclus aangehouden. Het houden van kippen onder rood licht levert geen extra ongerief voor de dieren op. In een aantal bijlagen (2, 4 en 5) is de voerbaklengte (vanaf 600 gram per kip) 9 cm per kip in plaats van 15 cm per kip; gedurende de laatste 10-11 weken van de studie. Technisch is het niet mogelijk om een langere voerbaklengte te hanteren in de isolatoren. Dit heeft geen nadelige effecten op het dierenwelzijn, ook niet in de gevallen waarin een voerrantsoen ingesteld wordt (bijlagen 4, 6-10). Legnesten worden niet gebruikt, omdat kippen de leeftijd waarop ze eieren leggen niet bereiken. Een scharrelmogelijkheid wordt aangeboden. Zitstokken worden aangeboden vanaf 5 weken leeftijd (voor deze leeftijd gebruiken de kuikens ze niet en is er kans op borstbeenafwijkingen geïnduceerd door de zitstokken, omdat het borstbeen nog week is). De commissie acht de noodzaak voor de afwijkende huisvesting voldoende onderbouwd en het daaruit volgende ongerief juist



ingeschat. Alle dieren worden gehuisvest conform de eisen voor biologische veiligheid (biocontainment).

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. De biotechnische handelingen in dit project, zoals fixeren, identificeren, vaccinatie, bloedafname, plukken van een aantal veren en euthanasie brengen licht ongerief met zich mee. In 74% van het totaal aantal dieren blijft het ongerief beperkt tot deze lichte mate van ongerief. Het toedienen van het HTV en Marek virus kan leiden tot de bijbehorende klinische verschijnselen, voor Marek: neurologische afwijkingen zoals spierzwakte, spiertrillingen, en verlammingen, depressie en zichtbare tumoren aan de buitenkant van het lichaam en voor Gumboro: bol zitten met een ruw verenkleed in combinatie met het pikken naar de buik. Algemene humane eindpuntcriteria zijn: het niet meer kunnen vertonen van natuurlijke gedrag gedurende maximaal 24 uur en/of niet meer zelfstandig kunnen lopen, staan, eten of drinken. Virale aandoeningen veroorzaken matig ongerief in naar schatting 22% van de dieren. Het toedienen van de virussen zonder voorgaande vaccinatie kan bij maximaal 4% van het totale aantal dieren leiden tot ernstig ongerief.

De commissie is tot de conclusie gekomen dat het ongerief realistisch, onderbouwd en herleidbaar is ingeschat en geclassificeerd.

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik als proefdier en de huisvesting in isolatoren waardoor de dieren beperkt worden in hun ethologische en fysiologische behoeften.

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 aanvrager verwacht dat in de bijlagen 2 en 6 t/m 10 dieren als gevolg van de experimentele handelingen en de gevolgen daarvan een humaan eindpunt zullen bereiken. De aanvrager hanteert duidelijke en specifieke criteria voor de humane eindpunten en maakt goed herleidbaar, in elke bijlage, tot welke inschatting zij komen. De DEC deelt die inschatting.

Bovendien is het de verwachting dat, met name onder de pasgeboren kuikens, een (gebruikelijke, niet aan de experimenten gerelateerde) uitval van enkele procenten zal optreden. De commissie meent dat de aanvrager adequate criteria hanteert voor het uit de proef nemen van zieke of verzwakte dieren.

### 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*).

Alternatieven zonder dieren zijn niet mogelijk, omdat aan de uitvoering van de experimenten wettelijke voorschriften ten grondslag liggen. Het is daarom onvermijdelijk deze testen in de doelsoort (kip) en een voor het vaccin virus vatbare diersoort in de pluimveesector (kalkoen) uit te voeren.

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*).

De aantallen worden door de wettelijke richtlijnen voorgeschreven of daar waar geen aantallen verplicht gesteld worden door de aanvrager statistisch onderbouwd om er voor te zorgen dat gewerkt wordt met het kleinst mogelijke aantal dieren waarmee het beoogde resultaat kan worden verkregen. In vrijwel alle bijlagen vraagt de aanvrager vergunning voor een dubbel aantal dieren om in het geval van invaliditeit van het experiment, het experiment te kunnen herhalen. Aanvrager definieert duidelijk onder welke omstandigheden een experiment invalide is en geeft aan dat bij herhaling van het experiment, de aantallen dieren opnieuw verworven moeten worden en niet op voorhand voor het project 'gereserveerd' staan. Wanneer alle experimenten naar verwachting en valide verlopen zal het aantal te gebruiken dieren ongeveer de helft bedragen. De DEC stemt in met deze inschatting.

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 verfijning van dierproeven. De experimentele handelingen leiden tot licht ongerief en worden uitgevoerd door personeel dat veel ervaring heeft met deze handelingen. De aanvrager hanteert adequate humane eindpunten die goed worden toegepast. Gebruik van pijnstilling en/of ontstekingsremming is niet mogelijk, omdat dit interfereert met het optreden van klinische verschijnselen. Deze vormen één van de primaire parameters in deze dierproef.

Geëuthanaseerde kippen, resten van onderzochte kippen en mest worden volgens geldende regels afgevoerd, waardoor verspreiding van het Marek vaccin virus en IBD challenge virus naar de omgeving wordt voorkomen. Er zijn derhalve geen belangwekkende milieueffecten.

De commissie is van mening dat zo goed als mogelijk aan de vereiste van verfijning van dierproeven voldaan wordt.

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 wettelijk vereist onderzoek voor registratie op de Europese markt. Resultaten van het onderzoek met dit vaccin in Amerika zijn veelbelovend. Deze resultaten zijn echter niet vertaalbaar naar Europa, omdat hier andere kippenlijnen worden gebruikt. Bovendien maakt Europese regelgeving het niet mogelijk dat een vaccin dat op basis van experimenten in de VS is geregistreerd, in Europa automatisch wordt toegelaten, de Europese en Amerikaanse wettelijke toelatingseisen zijn niet geharmoniseerd. Aanvrager heeft met de opdrachtgever contractueel vastgelegd dat de dierproeven zoals beschreven in deze projectaanvraag niet al eerder in Europa zijn uitgevoerd. Op grond van bovenstaande oordeelt de DEC dat voldoende aannemelijk is gemaakt dat onnodige duplicatie niet zal plaatsvinden.

### ***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*).



Voor de experimenten wordt zoveel als mogelijk in gelijke mate gebruik gemaakt van beide geslachten. Daar waar het onderzoek specifiek gericht is op kippen, worden kippen gebruikt.

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, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De dieren worden aan het eind van het project gedood voor nader onderzoek aan de betrokken weefsels. De dieren worden gedood met een dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van de richtlijn.

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.

Er worden in deze aanvraag geen kippen gedood om niet wetenschappelijke redenen.

#### **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.

## **D. Ethische afweging**

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).

Rechtvaardigt het belang van het testen van de veiligheid en de werkzaamheid van een nieuw recombinant vaccin tegen Marekse ziekte en de ziekte van Gumboro in kippen, teneinde het vaccin te registreren op de Europese markt, de onvermijdelijke lichte tot ernstige aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren?

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*).

Het welzijn van de proefdieren wordt in 74% van het totaal aantal dieren in lichte mate aangetast door een aantal weinig belastende experimentele handelingen zoals fixatie, identificatie, inoculatie, bloedafname en euthanasie. De verwachting is dat de toediening van hoge doseringen van het te testen vaccin en de challenges met de gekozen virussen, HTV en Gumboro virus, tot klinische verschijnselen leiden specifiek voor Marekse ziekte en de ziekte van Gumboro. De inschatting van het ongerief is als volgt: bij 22% van het totaal aantal dieren kan matig ongerief optreden en bij maximaal 4% van het totaal aantal dieren ernstig ongerief. Aan het



eind van de experimenten worden alle dieren gedood voor onderzoek van de betrokken weefsels en het bepalen van de uitleesparameters. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier en de beperking van hun natuurlijke gedrag door de huisvesting in isolatoren. De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.

Voor de aanvrager is er sprake van wettelijk verplicht onderzoek. Daarnaast is het voor de aanvrager een economische activiteit en past het project bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid. De aanvrager verricht de testen in opdracht van anderen. Het commerciële belang van de aanvrager is op zichzelf niet ethisch bezwaarlijk. Hetzelfde geldt ook voor de commerciële belangen van de opdrachtgevers die hun vaccins door de aanvrager laten testen om ze te kunnen laten registreren op de Europese markt. In de uiteindelijke afweging over de toelaatbaarheid van de experimenten in dit project leggen die belangen echter weinig of geen gewicht in de schaal.

Voor pluimveehouders betekent de beschikbaarheid van dit vaccin na registratie dat zij hun dieren, waarvoor zij een zorgplicht hebben, kunnen beschermen tegen Marekse ziekte en de ziekte van Gumboro. Het te registreren vaccin betreft een recombinant vaccin dat in een enkele toediening levenslange bescherming kan bieden tegen beide ziekten. Het is voor de pluimveehouders van belang dat zij de beschikking hebben over geteste, werkzame vaccins en geen afhankelijkheid kennen van een enkel vaccin of een enkele producent. De commissie kent een substantieel gewicht toe aan de belangen van de pluimveehouders.

De ziekten waartegen gevaccineerd wordt komen wereldwijd voor en de enige manier om de pluimveestapel te beschermen is vaccinatie. Deze overweging verandert niet in het licht van het streven naar duurzame veehouderij. De zeer grote aantallen kippen die gevrijwaard blijven van de negatieve gevolgen van infectie met het HTV en Gumboro virus, zoals neurologische afwijkingen (spierzwakte, spiertrillingen, en verlammingen), depressie en zichtbare tumoren aan de buitenkant van het lichaam specifiek voor Marekse ziekte en bol zitten met een ruw verenkleed in combinatie met het pikken naar de buik, het niet meer kunnen vertonen van natuurlijke gedrag gedurende maximaal 24 uur en/of niet meer zelfstandig kunnen lopen, staan, eten of drinken als algemene en Gumboro specifieke criteria, zijn eveneens belanghebbenden. De wettelijk voorgeschreven experimenten in dit project beogen daarnaast de dieren te beschermen tegen het op de markt komen van vaccins die niet werkzaam zijn en/of hun gezondheid kunnen schaden. Naar de mening van de commissie kan gesteld worden dat de belangen van de doeldieren groot zijn.

Voor de samenleving is het van belang dat pluimvee wordt gevaccineerd met veilige, werkzame vaccins en dat men voor het verkrijgen van die vaccins niet afhankelijk is van een enkel beschikbaar vaccin of een enkele leverancier.

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 de kwaliteit van het werk en de kennis en kunde van de aanvrager en het belang van de directe en uiteindelijke doelstellingen van het project, namelijk het testen van de veiligheid en de werkzaamheid van een nieuw



recombinant vaccin tegen Marekse ziekte en de ziekte van Gumboro in kippen, teneinde het vaccin te registreren op de Europese markt.

De commissie is van mening dat het belang van de doelstellingen voor met name de doeldieren, de pluimveehouders en de samenleving, voldoende zwaar weegt om het schaden van het welzijn en de integriteit van de proefdieren te rechtvaardigen.

De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, dat er geen sprake is van conflicterende wet- en regelgeving die uitvoering van de proeven in de weg zou staan, en dat binnen de looptijd van het project de gekozen strategie en de experimentele aanpak kunnen leiden tot betrouwbare uitkomsten. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er voor de voorgestelde dierproeven geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel op dit moment niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat de wettelijke verplichting en het belang van de doelstellingen de aantasting van de integriteit en de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, rechtvaardigt.

## E. Advies

1. Advies aan de CCD  
X 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 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*).  
Er zijn geen knelpunten of dilemma's geconstateerd - zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.



**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 20198444  
**Datum:** dinsdag 17 december 2019 16:17:14

Geachte 5.1 lid2h

Op 12-07-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Registratiestudies voor een nieuw recombinant HVT-IBD vaccin voor kippen' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20198444.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op onderbouwing voor ontwikkeling van een variatie op een bestaand vaccin, het aantal dieren in Bijlagen Dierproeven 3.4.4.4 en 3.4.4.6 en de ongeriefsverdeling in Bijlagen Dierproeven 3.4.4.7, 3.4.4.8 en 3.4.4.9.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 2-10-2019.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:  
Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d en artikel 10a1 lid 3 van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan.

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. Onder C9 geeft u aan dat er geen sprake is van bijzonderheden. In Bijlage Dierproeven 3.4.4.6, 3.4.4.7, 3.4.4.8, 3.4.4.9 en 3.4.4.10 wordt echter geen pijnstilling gebruikt. De CCD had graag gezien dat u dit benoemd had en of u de onderbouwing hiervan voldoende vond.

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e  
www.centralecommissiedierproeven.nl

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





## Format

### Niet-technische samenvatting

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

## 1 Algemene gegevens

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

## 2 Categorie van het project

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

## 3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Het doel van dit project is om de registratie van een nieuw vaccin tegen twee virusziekten bij kippen mogelijk te maken. Door deze registratie komt het vaccin binnen Europa beschikbaar. Om deze registratie mogelijk te maken, moet de veiligheid en de werkzaamheid van het vaccin worden onderzocht. Dit is wettelijk voorgeschreven. Het voorkomt dat onveilig en onwerkzaam vaccin op de markt komt en er geen afhankelijkheid ontstaat van één producent / leverancier of één vaccin. Het vaccin biedt bescherming tegen twee virussen die veel ziekte en sterfte veroorzaken als kippen hier niet tegen worden gevaccineerd. Dit betekent dat er ongerief is voor de dieren en economische schade voor bedrijven die te kampen hebben met uitbraken van deze twee ziekten.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project
- Dit project draagt bij aan het op de markt komen van een veilig en werkzaam nieuw vector vaccin. Hierdoor kunnen kippen beschermd worden



- verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- tegen 2 belangrijke virusziekten. Ten opzichte van conventionele levende vaccins tegen deze twee ziekten hoeft het nieuwe vector vaccin slechts één maal in het leven van de kip te worden toegediend. Daarnaast kan het vaccin in eieren worden toegediend, wat minder belastend is voor de kip.
- Kippen: 3737. Het vaccin wordt geregistreerd voor kippen.  
Kalkoenen: 671. Kalkoenen worden gebruikt, omdat deze diersoort gevoelig is voor het vaccin virus. Met dit project kan worden aangetoond dat het vaccin virus veilig is voor kalkoenen.
- De volgende handelingen worden aan de dieren verricht:
- Identificatie om ze dagelijks te kunnen volgen.
  - Injectie met het te onderzoeken vaccin.
  - Injectie of toediening op het slijmvlies van de bovenste luchtwegen met ziekmakend virus.
  - Bloedafname.
  - Verzamelen van veren.
  - Euthanasie.
  - Plaatsen van dieren in groepen (op 1 week leeftijd)
- Daarnaast loopt een deel van de dieren kans dat ze verschijnselen krijgen, omdat bij het testen van de veiligheid een deel van de dieren een tienvoudige dosering van het vaccin krijgen. Niet gevaccineerde dieren die worden blootgesteld aan ziekmakend virus, worden ziek.
- Licht: 2537 kippen en 671 kalkoenen.  
Matig: 1024 kippen.  
Ernstig: 176 kippen.
- Alle dieren worden in het kader van de proef gedood, omdat onderzoek op organen van deze dieren moet worden verricht.

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Alle onderdelen in dit project volgen wettelijke voorschriften. De wet staat niet toe dat alternatieven worden gebruikt om de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin te onderzoeken.
- 4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Daar waar mogelijk worden de laagste aantallen dieren gebruikt die wettelijk zijn voorgeschreven. Indien het aantal dieren niet wordt voorgeschreven, dan wordt gebruik gemaakt van gegevens uit eerdere experimenten om het aantal dieren te berekenen.



4.3 **Verfijning**

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

In het project worden kippen en kalkoenen gebruikt. Het vaccin is bedoeld voor kippen. Door kippen te gebruiken zijn de resultaten direct te gebruiken voor de praktijk. Kalkoenen worden gebruikt, omdat deze dieren gevoelig zijn voor het vaccin virus dat wordt gebruikt. De wet schrijft voor om kippen en kalkoenen te gebruiken. De vergunninghouder heeft veel ervaring in het werken met kippen en kalkoenen. Aan de dieren zullen een beperkt aantal handelingen worden verricht. Deze handelingen worden uitgevoerd door bevoegd en bekwaam personeel.

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

Op het moment dat dieren verschijnselen vertonen worden ze geëuthanaseerd, omdat hiermee is aangetoond dat het vaccin niet veilig of niet werkzaam is.

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen







## 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 **5.1 lid2f** 0198524
  2. Titel van het project: Bepaling van populatie effecten op farmacokinetiek van (antibioticum)behandeling van vleeskuikens
  3. Titel van de NTS: Bepaling van populatie effecten op farmacokinetiek van (antibioticum)behandeling van vleeskuikens
  4. Type aanvraag:
    - X nieuwe aanvraag projectvergunning
  5. Contactgegevens DEC:
    - naam DEC: **5.1 lid2h**
    - telefoonnummer contactpersoon: **5.1 lid2e**
    - E-mailadres contactpersoon: **5.1 lid2h**
  6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
    - ontvangen door DEC: 11-07-2019
    - Adviesverzoek van CCD: 06-08-2019
    - Toelichting: dit stuk is kort (3 dagen) voor een reguliere vergadering toegestuurd naar de DEC. In overleg met de indiener is het toen doorgeschoven naar de volgende vergadering. Er is in die periode binnen **5.1 lid2h** niets met het stuk gebeurd. De indiener heeft conform de werkwijze bij **5.1 lid2h** kort voor die volgende vergadering het project formeel ingediend bij de CCD.
    - aanvraag compleet: 25-11-2019
    - in vergadering besproken: 05-08-2019 en 21-10-2019
    - anderszins behandeld: schriftelijke ronde 29-10-2019 tot 25-11-2019
    - termijnonderbreking(en) (van/tot): 13-08-2019 tot 17-10-2019  
29-10-2019 tot 25-11-2019
    - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.
    - aanpassing aanvraag: 17-10-2019 en 25-11-2019
    - advies aan CCD: advies aan CCD en aanvrager gestuurd op 02-12-2019
  7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
    - De aanvraag is afgestemd met de IvD van de aanvrager en heeft de instemming 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



14 juli 2016

- n.v.t.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 13-08-2019
- Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen
  - Titel van het project (dekt de lading niet)
  - Bijdrage van het project aan vermindering antibioticagebruik
  - Definitie "koppeldynamiek"
  - Rol van deze experimenten bij het valideren van een PBPK-model
  - MIC-verdeling
  - Beschrijving versus verklaring van kinetiek
  - Inzicht in het PBPK-model
  - Kippenhouders als belanghebbenden
  - Beantwoording van vraag 3.4 (strategie) te summier
  - Relatie tussen design van de experimenten en de doelstellingen
  - Overwegingen die een rol spelen bij het design (wat is reeds bekend?)
  - Tabel in de bijlage verduidelijken
  - berekening van het aantal dieren niet navolgbaar
  - Criteria voor herhaling van experimenten
  - Afwijken van de richtlijn bij huisvesting
  - Individuele huisvesting (duur)
  - Afwijkende huisvesting als bron van ongerief
  - Mogelijkheden om percentage ernstig ongerief (tot 20%) terug te brengen d.m.v. humane eindpunten
  - In vitro voortraject, in vitro als mogelijke vervanging voor een deel van de voorgestelde experimenten
  - Doden van de dieren (incl. controlegroepen).
  - Toegankelijkheid NTS voor leken

Datum antwoord: 17-10-2019

Bovenstaande vragen zijn beantwoord en de antwoorden zijn verwerkt in de aanvraag. Naar aanleiding van de antwoorden en bijstellingen van de aanvraag zijn aanvullend nog enkele korte vragen gesteld.

- Datum: 29-10-2019
- Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen:
  - Nadere toelichting bij het PBPK-model en de bijdrage van de experimenten in dit project aan dat model.
  - Verheldering bij het antwoord op de vraag over het terugbrengen van het percentage dieren met ernstig ongerief en de rol van humane eindpunten daarbij.

Datum antwoord: 25-11-2019

Bovenstaande vragen zijn naar tevredenheid van de commissie beantwoord. Het antwoord op de eerste vraag is echter niet in de herziene aanvraag verwerkt. Om die reden en omdat het antwoord belangrijke informatie voor het inschatten van het belang van de doelstelling bevat, wordt het antwoord van de aanvrager hieronder samengevat. Het betreft informatie uit een nog niet gepubliceerd manuscript van een auteur die niet bij het project betrokken is. De commissie heeft kennis genomen van de naam van de auteur en de bijbehorende figuur (stroomschema van het model).

*Het PBPK model voor vleeskuikens zal gebaseerd zijn op het model dat reeds ontwikkeld is door collega's voor leghennen (manuscript in voorbereiding voor publicatie). Het model zal worden aangepast voor vleeskuikens door weefsel volumes en gewichten (dier-specifieke parameters) aan te passen, gebaseerd op*



*data uit literatuur en verkregen van geslachte dieren van vergelijkbare leeftijd en ras als de vleeskuikens gebruikt in deze studie. Klaring en absorptie parameters worden beschouwd als stof specifieke parameters in het model en initiële waarden zullen gebaseerd zijn op gepubliceerde data. Andere stof specifieke parameters zijn plasma: weefsel verdeling coëfficiënten en plasma eiwit binding. De plasma: weefsel verdeling coëfficiënten zullen geschat worden op basis van verschillende databronnen, zoals berekeningen op basis van fysisch-chemische eigenschappen van de stof, waarden gegeven voor andere diersoorten en data van residu studies bij kippen. Plasma eiwit binding zal bepaald worden in deze dierstudie. Er zal een sensitiviteitsanalyse worden uitgevoerd om te identificeren welke parameters de grootste impact hebben op plasma farmacokinetiek en weefselconcentraties in vleeskuikens.*

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

- n.v.t.

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

1. *Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.*  
*Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*  
Deze aanvraag betreft dierproeven in de zin der wet en is daarmee vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag
3. *Is de DEC competent om hierover te adviseren?*  
De DEC is competent om hierover te adviseren
4. *Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.*  
Geen van de DEC-leden is betrokken bij het project en derhalve uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Een van de leden adviseert de instelling in algemene zin met betrekking tot het wettelijk kader en dergelijke.

## **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*).  
De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het onderzoek heeft betrekking op situaties in de vleeskuikenhouderij waarbij hele koppels in een stal via het drinkwater worden behandeld met antibiotica. De effectiviteit van een dergelijke behandeling is wisselend en ook doen zich situaties voor waarin ondanks het hanteren van de juiste dosering en wachttijd (volgens de bijsluiter) er toch te hoge residuen in het vlees worden aangetroffen. In de praktijk zijn er tal van factoren die te maken hebben met huisvesting in groepen in stallen (koppeldynamiek) waarvan onvoldoende bekend is welke invloed die kunnen hebben op de farmacokinetiek van antibiotica. Het directe doel van deze studie is het bepalen van de invloed van koppeldynamiek op de PK van een antibioticum in vleeskuikens. Er wordt gekeken naar de invloed van drie verschillende factoren



aanwezig in de veldsituatie waarin sprake is van huisvesting in koppels, te weten recirculatie van antibioticum vanuit de mest, de invloed van huisvesting in groepsverband op de vrijwillige, orale opname van het middel en de verschillende ziektestadia binnen het koppel. Dit kan bijdragen aan een beter advies met betrekking tot behandelduur, dosering of wachttijd. De data zullen met name ook gebruikt worden om een al bestaand PBPK-model voor legkippen te adapteren aan de specifieke situatie bij vleeskuikens.

Er wordt een type experiment gedaan waarin de invloed van koppeldynamiek op de PK van doxycycline bij een E-coli infectie wordt onderzocht.

De gevolgde experimentele strategie is duidelijk en logisch. De vertaling van de doelstellingen naar het experiment is inzichtelijk en herleidbaar. Het is helder welke handelingen individuele dieren maximaal zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren maximaal zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
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, "translationeel of toegepast", sluit aan bij de hoofddoelstelling.

### **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*).  
Dit project kent heeft als direct doel om de invloed te onderzoeken van koppeldynamiek bij vleeskuikens op de PK van een antibioticum. Het betreft een drietal factoren die onlosmakelijk verbonden zijn met groepshuisvesting in stallen: heropname van het antibioticum via mest in het strooisel, toediening via het drinkwater en de verschillende ziektestadia waarin de dieren verkeren.  
Het uiteindelijke doel is bij te dragen aan het optimaliseren van behandeling van vleeskuikens met antibiotica (dosering, behandelduur en wachttijd) en aan het zodanig aanpassen van een PBPK-model voor legkippen dat dit model ook voor vleeskuikens kan worden toegepast bij het optimaliseren van behandeling met antibiotica.  
De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie bestaat tussen dit directe en het uiteindelijke doel. De doelen zijn gerechtvaardigd in de context van dit onderzoeksveld.
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 dit project zijn:
  - Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn licht of matig (en in 6% van de



gevallen ernstig) kan worden aangetast. De experimentele handelingen zijn op zichzelf weinig belastend. De ziekteverschijnselen die samenhangen met de E-coli infectie leiden echter naar verwachting tot matig ongerief en in incidentele gevallen tot ernstig ongerief. Aan het eind van de experimenten worden de dieren gedood voor analyse of omdat er geen andere bestemming mogelijk is. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier, het ziek maken en de beperking van hun natuurlijke gedrag door bijvoorbeeld individuele huisvesting en huisvesting op roostervloeren. De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.

- Voor de aanvrager is er sprake van een economische activiteit en het project past bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid, duurzaamheid en verantwoord gebruik van diergeneesmiddelen in de commerciële dierhouderij.
- Voor pluimveehouders is van belang dat behandeling van vleeskuikens met antibiotica geoptimaliseerd wordt.
- De belangrijkste belanghebbenden (ook in kwantitatieve zin) zijn de zeer grote aantallen gehouden pluimvee, omdat dit onderzoek bijdraagt aan een betere bescherming tegen de gevolgen van infecties met ziekteverwekkers die hun gezondheid en welzijn aantasten.
- Voor de samenleving is het van belang dat het inzetten van antibiotica in de pluimveehouderij beperkt blijft tot gevallen waarin dit nodig is en effectief kan zijn en dat daarbij gebruik gemaakt wordt van de juiste doseringen. Te lage doseringen hebben onvoldoende effect en kunnen leiden tot de ontwikkeling van resistentie bij ziekteverwekkers, te hoge doseringen kunnen leiden tot residuen in het vlees en economische schade. Het project beoogt in die zin bij te dragen aan de verduurzaming van de pluimveehouderij.

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.

De in het project beschreven experimenten bestaan uit het infecteren van vleeskuikens met E-coli, waarna ze behandeld worden met doxycycline. De aanvrager verwacht geen nadelige milieueffecten. De DEC ziet, gezien de aard van de experimenten, geen redenen om aan te nemen dat die zich toch voor zouden kunnen doen.

### **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 aanvrager en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager, een ervaren en gespecialiseerde contractresearchorganisatie, beschikt over uitgebreide ervaring met dit soort experimenten en over de daarvoor benodigde faciliteiten. De commissie is ervan overtuigd dat de ervaring en expertise bij de aanvrager ertoe zullen leiden dat de directe doelstelling en de einddoelstelling haalbaar zijn, dat er zorgvuldig met de proefdieren gewerkt zal worden en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.

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*).



Het project is goed opgezet. De gekozen strategie en experimentele aanpak sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen (uitvoeriger toegelicht onder C1; zie ook A9). De commissie is van mening dat de doelen haalbaar zijn binnen de aangevraagde looptijd 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*).  
Er is geen sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
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.  
Een deel van de dieren (groep 1 t/m 3) wordt, gedurende het experiment (vanaf een leeftijd van 21 dagen), individueel gehuisvest. De dieren worden met open traliewerk van elkaar gescheiden en hebben dus wel audiovisueel contact met elkaar. Door het traliewerk is direct fysiek contact ook mogelijk. Deze huisvestingsvorm is noodzakelijk (als controle) voor de dierstudie omdat het effect van groepshuisvesting op de PK wordt onderzocht. De dieren worden gehouden op een oppervlakte van circa 0.75m<sup>2</sup> (conform richtlijn).  
De dieren die in een groep worden gehuisvest, worden gedurende de behandeling met doxycycline gehouden onder omstandigheden die vergelijkbaar zijn met die van commerciële vleeskuikens (volgens de eisen in richtlijn 2007/43/EG). Het gaat om ongeveer 15 dieren per vierkante meter en per drinknippel. De DEC kan zich vinden in het oordeel dat het voor het doel van de proef noodzakelijk is om dezelfde dichtheid te hanteren als in de praktijk (in verband met infectiedruk, recirculatie van het antibioticum en toediening van het antibioticum via het drinkwater). De dieren in groep 1, 3 en 4 worden gehouden op roostervloeren om recirculatie van het antibioticum via de mest te voorkomen. Dit zijn, gezien de vraagstellingen, binnen het experimentele design noodzakelijke controlegroepen.
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*).  
De biotechnische handelingen in dit project en de afwijkingen van de richtlijn bij de huisvesting brengen meestal licht ongerief met zich mee voor alle dieren. Herhaalde bloedafnames, voor het vaststellen van de concentratie van doxycycline in het bloed, brengen matig ongerief met zich mee. Infectie met E-coli leidt in de meeste gevallen tot licht of matig ongerief, maar kan bij een deel van de dieren (tot 6% van het totaal in de aanvraag) tot ernstig ongerief leiden (humaan eindpunt).  
De commissie is tot de conclusie gekomen dat het cumulatieve ongerief (5% licht, 89% matig en 6% ernstig) realistisch, onderbouwd en herleidbaar is ingeschat en geclassificeerd.
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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik als



proefdier en het ziek maken van de dieren. Ook de afwijkende vormen van huisvesting, waardoor de dieren beperkt worden in hun ethologische en fysiologische behoeften, vormen een aantasting van de integriteit. De verwachte ziekteverschijnselen en de afwijkingen van de richtlijn voor wat betreft de huisvesting, hebben onvermijdelijk een negatief effect op het uiterlijk, gedrag en de zelfredzaamheid van de dieren. Daarbij staat echter het ongerief op de voorgrond.

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 aanvrager verwacht dat een deel van de dieren als gevolg van de besmetting een humaan eindpunt zal bereiken. Naast de gebruikelijke algemene criteria die er op duiden dat het slecht gaat met het dier, vormt een bemoeilijkte ademhaling een specifiek aan deze proef gerelateerd criterium. Zodra die problemen voordoen worden de betreffende dieren uit proef genomen. De commissie meent dat de aanvrager adequate, op deze experimenten toegespitste criteria hanteert voor het uit de proef nemen van zieke of verzwakte dieren en dat daarmee in veel gevallen ernstig ongerief kan worden voorkomen of de duur ervan zo kort mogelijk gehouden wordt.

### 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*).

Veel data over de PK van antibiotica in de doeldiersoort zijn al bekend. Die zijn echter verzameld in een experimentele opzet waarin geen rekening werd gehouden met de hierboven genoemde koppeldynamiek. Voor het verkrijgen van veel fysiologische waarden als input voor een PBPK model zijn intensieve metingen nodig in het doeldier. Die worden in dit experiment niet opnieuw gedaan, omdat ze beschikbaar zijn in de literatuur. In dit experiment gaat het uitsluitend nog om het bepalen van het effect van ziekte en groepshuisvesting op de PK van doxycycline in vleeskuikens. Om het onderzoek te kunnen vertalen naar de praktijk van de vleeskuikenhouderij is het onvermijdelijk deze testen in de doelsoort uit te voeren in omstandigheden die overeenkomen met die praktijk en met de daarvoor noodzakelijk controles.

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 aantal dieren per experimentele groep is gebaseerd op een statistische berekening waarbij gebruik is gemaakt van data uit eerdere experimenten en op een realistische aanname over het uitvallen van dieren tijdens de proef als gevolg van het bereiken van een humaan eindpunt of het falen van de gebruikte technieken. Van de gebruikte E-coli stam is bekend welke effecten deze heeft op de dieren, waardoor goed in te schatten is hoeveel dieren ziek worden (en in welke mate ze ziek worden. Dit maakt de berekening van het benodigde aantal dieren eenvoudiger en betrouwbaarder. De commissie is er van overtuigd dat de aanvrager gebruik maakt van het kleinst mogelijk aantal dieren waarmee nog betrouwbare conclusies kunnen worden getrokken uit de resultaten.

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 verfijning van dierproeven.



De experimentele handelingen leiden op zichzelf tot niet meer dan licht of matig ongerief en worden uitgevoerd door personeel dat veel ervaring heeft met deze handelingen. De gekozen handelingen zijn de juiste voor de nagestreefde doelstellingen. De afwijkende huisvesting leidt tot extra ongerief (licht), maar de noodzaak daarvan is goed beargumenteerd (zie C10). Bij deze experimenten, waarbij de dieren worden geïnfecteerd met een ziekteverwekker die bij een klein deel van de dieren aanleiding kan geven tot ernstig ongerief, is het vanuit een oogpunt van verfijning met name van belang dat de aanvrager de behandeling met het antibioticum tijdig start en adequate en zo vroeg mogelijke humane eindpunten hanteert zonder het bereiken van de doelstellingen van het experiment te verijdelen. De aanvrager hanteert adequate humane eindpunten (zie C13). Verdere verfijning is niet mogelijk.

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.

#### ***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*).  
Voor de experimenten wordt gebruik gemaakt van kippen. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate (1:1) worden ingezet.
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 worden in het kader van het project gedood teneinde ze te kunnen onderzoeken op afwijkingen aan weefsels en organen. De dieren worden gedood met een dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van de richtlijn.
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.  
Er worden in het kader van de experimenten in deze aanvraag geen kippen gedood om niet-wetenschappelijke redenen.

#### ***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.



## D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).  
Rechtvaardigt het belang van het onderzoeken van de invloed van koppeldynamiek bij vleeskuikens op de PK van antibiotica, teneinde te komen tot een betere behandeling van bacteriële infecties bij vleeskuikens en een voor vleeskuikens geschikt PBPK-model, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren?
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*).
  - Het welzijn van de proefdieren wordt licht (5% van de dieren), matig (89% van de dieren) of ernstig (6%) aangetast. Het ongerief is een gevolg van de experimentele handelingen, van de richtlijn afwijkende huisvesting en ziekteverschijnselen die samenhangen met een E-coli infectie. Aan het eind van de experimenten worden de dieren gedood voor analyse. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier, het ziek maken en de beperking van hun natuurlijke gedrag door onder andere de van de richtlijnen afwijkende huisvesting. Het belang van de proefdieren om gevrijwaard te blijven van deze aantasting van hun welzijn en integriteit, is groot.

Voor de aanvrager is van belang dat het project past bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid, duurzaamheid en verantwoord gebruik van diergeneesmiddelen in de commerciële dierhouderij. Een eventueel commercieel belang van de aanvrager is vanuit ethisch gezichtspunt niet bezwaarlijk en staat bij deze experimenten ook niet voorop. De aanvrager zal het in dit geval vooral van belang achten te handelen in overeenstemming met de missie van de instelling. Voor de afweging legt dit niet of nauwelijks gewicht in de schaal.

Voor vleeskuikenhouders vormen infecties in de stal en de vaak wisselende resultaten van een behandeling van die infecties met antibiotica, ondanks het feit dat de doseringen en wachttijden in de bijsluiters worden gevolgd, een serieus probleem. Als de behandeling niet goed aanslaat, dan leidt dit tot economische schade. Maar ook als de behandeling wel goed aanslaat, maar er bij de slacht nog residuen van het antibioticum in het vlees aanwezig blijken te zijn, leidt dit tot economische schade. Het (zinloze) verlies van zulke grote aantallen dieren is daarnaast voor de houder moeilijk te aanvaarden. De commissie kent een substantieel gewicht toe aan de belangen van de pluimveehouders.

De belangrijkste belanghebbenden (ook in kwantitatieve zin) zijn de zeer grote aantallen gehouden vleeskuikens. Bij veel infecties is, op het moment dat die zich voordoen, gerichte behandeling met antibiotica nog de enige optie. Het is van belang dat die behandeling geoptimaliseerd wordt door rekening te houden met de specifieke omstandigheden in de vleeskuikenhouders (koppeldynamiek) en die te verwerken in een PBPK-model waarmee betrouwbare uitspraken kunnen worden gedaan over de juiste dosering, behandelduur en wachttijd. Het is voor de doeldieren, zowel als individu, als als groep, van belang dat de behandeling effectief is, dat er juist gedoseerd wordt en dat er niet onnodig veel dieren verloren gaan.



Naar de mening van de commissie kan gesteld worden dat het belang voor de doeldieren zeer groot is.

Voor de samenleving is het van belang dat, in die gevallen waarin behandeling van vleeskuikens met antibiotica onontkoombaar en zinvol is, de dosering, behandelduur en wachttijd optimaal zijn. Het waarborgen van de gezondheid van de dieren in deze sector is economisch en voor de voedselvoorziening van belang. Het voorkomen van het ontstaan van resistentie bij ziekteverwekkers en het voorkomen van onnodige behandeling en de aanwezigheid van residuen van antibiotica in het vlees is eveneens een groot maatschappelijk belang. De commissie acht daarom het belang van dit onderzoek voor de samenleving substantieel.

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 de kwaliteit van het werk, van de kennis en kunde van de aanvrager en van het belang van de doelstelling van het project, namelijk het onderzoeken van de invloed van koppeldynamiek bij vleeskuikens op de PK van antibiotica, teneinde te komen tot een betere behandeling van bacteriële infecties bij vleeskuikens en een voor vleeskuikens bruikbaar PBPK-model.

De commissie is van mening dat het belang van de doelstellingen voor met name de doeldieren, de pluimveehouders en de samenleving, dermate zwaar wegen dat het schaden van de belangen van de proefdieren in de vorm van de aantasting van hun integriteit en een matige (en in sommige gevallen ernstige) aantasting van het welzijn gerechtvaardigd is.

Naar het oordeel van de DEC is het project goed opgezet. Er is geen sprake van conflicterende wet- en regelgeving die uitvoering van de proeven in de weg zou staan, en de gekozen strategie en de experimentele aanpak kunnen binnen de looptijd van het project leiden tot betrouwbare uitkomsten. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er voor de voorgestelde dierproeven geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel op dit moment niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het belang van de doelstellingen de aantasting van de integriteit en de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van lichte (en in enkele gevallen matige) stress en pijn, rechtvaardigt.

## E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IVD.



14 juli 2016

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 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*).

Er zijn geen knelpunten of dilemma's geconstateerd - zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.



Van: info@zbo-ccd.nl  
Aan: 5.1 lid2h  
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 20198524  
Datum: maandag 13 januari 2020 12:39:43

---

Geachte 5.1 lid2h

Op 02-08-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Optimalisatie van (antibioticum)behandeling van vleeskuikens middels bepaling van pop' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20198524.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op de NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 9-1-2020.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:  
Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d en artikel 10a1 lid 3 van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het advies is inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing en 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 groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

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

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

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





## Format

### Niet-technische samenvatting

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

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Bepaling van populatie effecten op farmacokinetiek van (antibioticum)behandeling van vleeskuikens
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Kip, antibioticum, farmacokinetiek

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	In de veehouderij worden antibioticumbehandelingen ingezet om infectieziekten te bestrijden. In de vleeskuikenhouderij is er sprake van behandeling van het gehele koppel in een stal middels drinkwater toediening. De resultaten van behandelingen zijn echter wisselend en daarnaast wordt er bij slachten, ondanks dat er een periode tussen behandelen en slachten zit die lang genoeg is volgens de fabrikant van het middel, incidenteel concentraties antibiotica boven de door de EU vastgestelde limiet gevonden. Met de huidige kennis van antibioticum behandelingen is bekend dat er vele oorzaken voor het falen of tegenvallen van behandeling mogelijk zijn. Naast de mate van resistentie is ook de farmacokinetiek (PK) in de betreffende diersoort van invloed. Onder PK verstaan we de processen die een stof ondergaat in het
---	--



lichaam (opname, concentratie in het bloed en uitscheiding).

Factoren bij behandeling van vleeskuikens in de stal waarvan verwacht wordt dat ze van invloed zijn op de PK en welke in deze studie worden onderzocht zijn:

- Groepshuisvesting
- Heropname vanuit het strooisel (mest)
- Ziekteproces

Deze factoren kunnen ook invloed hebben op de vrijwillige opname aangezien het middel verstrekt wordt via het drinkwater, daarom wordt ook het effect op de drinkwateropname bepaald.

Door de resultaten te vertalen naar een groep dieren, kan een voorspelling worden gedaan van antibioticumconcentraties in dieren in een stal. Aan de hand van de resultaten kan mogelijk een advies worden gegeven over verwachte kans op herstel en het behandeladvies (behandelduur, dosering of wachttijd).

Voor pluimvee is de PK slechts beperkt onderzocht en is zeer weinig bekend over de invloed van dergelijke factoren op de PK-waarden. Echter, uit studies bij andere diersoorten en de mens blijkt dat deze factoren in sommige gevallen kunnen leiden tot een aanpassing van het behandeladvies.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Verwacht wordt dat met de uitkomsten van het onderzoek een betere inschatting gegeven kan worden van het te verwachten resultaat van de behandeling en advies met betrekking tot optimale toepassing van (antibioticum)behandelingen in het veld. Dit project draagt bij in de strijd tegen antibioticumresistentie en het terugdringen van het gebruik van antibiotica in de veehouderij.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden 882 kippen gebruikt.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Een deel van de dieren zal een infectie ontwikkelen. Van die dieren wordt een deel behandeld met antibioticum, waardoor de impact en omvang van de ziekte waarschijnlijk beperkt zal worden.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

5,1% van de dieren zal naar verwachting maximaal licht ongerief ondervinden. 88.8% van de dieren zal naar verwachting maximaal matig ongerief ondervinden. 6.1% van de dieren zal naar verwachting maximaal ernstig ongerief ondervinden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Elk dier wordt in het kader van de proef gedood.

## 4 Drie V's

4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom

Proefdiervrije alternatieven kunnen niet worden gebruikt omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over het effect van ziekte en groepshuisvesting op de PK van het middel in vleeskuikens.

Door gebruik te maken van computermodellen hoeft een aantal van de belangrijke intensieve metingen aan dieren hoeven niet uitgevoerd te



proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

worden in deze studie, omdat ze bekend zijn uit wetenschappelijke literatuur.

**4.2 Vermindering**

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

Door gebruik te maken van specifieke statistische berekeningen is berekend welk minimum aantal dieren nodig om een goede conclusie te kunnen trekken. Het is niet mogelijk om de variatie tussen de dieren te beperken en daardoor het aantal dieren in de studie te verlagen. Er wordt gebruik gemaakt van een welbekende opzet voor de infectie, waardoor het aantal dieren tot een minimum beperkt kan worden.

**4.3 Verfijning**

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

Het ongerief door infectie wordt teruggebracht tot een minimum door behandeling met antibioticum in te stellen kort na blootstelling aan de ziekteverwekker. In de werkwijze wordt gekozen voor zoveel mogelijk methoden die minimaal ongerief veroorzaken en in eerdere onderzoeken hebben geleid tot de noodzakelijke uitkomsten.

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

Negatieve gevolgen voor het welzijn worden zoveel mogelijk beperkt doordat de handelingen en verzorging van de dieren uitsluitend door ervaren en bekwame vakmensen wordt uitgevoerd en door dieren uit de studie te nemen zodra verwacht wordt dat ze niet zullen herstellen.

**5 In te vullen door de CCD**

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen







## 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: AVD2760020198804
2. Titel van het project: Productie van recombinant humaan C1-esterase remmer in de melk van transgene koeien.
3. Titel van de NTS: Productie van recombinant humaan C1-esterase remmer in de melk van transgene koeien.
4. Type aanvraag:
  - nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
  - naam DEC: 5.1 lid2h
  - telefoonnummer contactpersoon: 5.1 lid2e
  - e-mailadres contactpersoon: 5.1 lid2h
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC: 24-10-2019
  - aanvraag compleet: 23-10-2019
  - in vergadering besproken: 30-09-2019
  - anderszins behandeld: schriftelijke ronde kl. cie. 23-10-2019
  - termijnonderbreking(en) van / tot: 06-10-2019 tot 23-10-2019
  - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
  - aanpassing aanvraag: 23-10-2019
  - advies aan CCD: advies aan CCD en aanvrager gestuurd 04-11-2019
7. De inhoud van dit project is afgestemd met de IvD van de instelling.

*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: n.v.t.
9. Correspondentie met de aanvrager
  - Datum: 06-10-2019
  - Gestelde vragen betroffen de volgende onderwerpen
    - Consequenties voor de productie van C1-esteraseremmer in de melk van konijnen.
    - 5.1 lid1c



14 juli 2016

- Bij voorkeur niet dezelfde dieren in verschillende bijlagen noemen.
- Huisvesting conform de gangbare praktijk in de melkveehouderij en huisvesting en verzorging conform de Richtlijn.
- **5.1 lid1c** aantal dieren, aantal pogingen per dier, eventuele negatieve gevolgen.
- Wijze waarop de inschatting van het cumulatieve ongerief tot stand komt.
- NTS controleren op leesbaarheid voor leken (te technisch).

- Datum antwoord: 23-10-2019
- De antwoorden hebben de vereiste helderheid verschaft en zijn volledig en duidelijk verwerkt in de aanvraag.

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

- NVT

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

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Geen van de aanwezige DEC-leden is betrokken bij het betreffende project.

## **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*).

C1-esterase remmer is een humaan eiwit dat effectief kan zijn bij het behandelen van zwellingen die onafhankelijk van histamine optreden. Dit is bijvoorbeeld het geval bij acuut nierfalen (AKI), pre-eclampsie en delayed-graft-function (DGF) na een orgaantransplantatie. Voor de ernstige, soms levensbedreigende zwellingen die bij deze aandoeningen optreden zijn nauwelijks effectieve therapieën beschikbaar. Het project is erop gericht om voor deze patiëntengroepen ook de humane C1-esterase remmer als therapie beschikbaar te maken. De complexe suikerstructuren van dergelijke glycoproteïnen maken het extreem moeilijk (en vaak zelfs onmogelijk) om ze door cellijnen te laten produceren.

Met de productie van recombinant C1-esterase remmer in de melk van transgene konijnen, heeft de aanvrager aangetoond dat een recombinant humaan eiwit met complexe suikerstructuren op een veilige en betrouwbare manier kan worden geproduceerd in een diermodel en dat patiënten met (levensbedreigend) erfelijk angio-oedeem (HAE) baat hebben bij therapie met dit eiwit. Dit middel is ook op de markt gebracht.

HAE is een zeer weinig voorkomende ziekte. Bij AKI, DGF en pre-eclampsie betreft het veel grotere aantallen patiënten. De aanvrager wil daarom in de melk van koeien veel grotere hoeveelheden recombinant humaan eiwit maken om pre-klinische en klinische studies te kunnen doen en tot commerciële productie van dit geneesmiddel te kunnen komen.

**5.1 lid1c**



## 5.1 lid1c

Naar het oordeel van de DEC vormen de experimenten beschreven in dit project een samenhangend geheel dat gericht is op het produceren van voldoende melk voor karakterisatie van het product, de ontwikkeling van de technieken voor opzuivering en het uitvoeren van (pre-)klinische studies.

De gevolgde experimentele strategie is duidelijk en logisch (zie ook C8). De vertaling van de doelstellingen naar de experimenten is inzichtelijk en herleidbaar. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

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 kan overzien is er geen "tegenstrijdige" wetgeving die het uitvoeren van de experimenten in de weg zou kunnen staan. De commissie gaat er vanuit dat de transgene dieren conform de daarvoor geldende richtlijnen worden gehuisvest en dat hierbij de kaders in de Richtlijn niet zullen worden overschreden.
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 doelcategorieën, "wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie" en "translationeel onderzoek", zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

### **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*).

Dit project heeft als uiteindelijk doel om in de melk van transgene koeien commercieel en op grote schaal een C1-esteraseremmer (recombinant humaan eiwit) te produceren waarmee histamine onafhankelijke zwellingen in mensen behandeld kunnen worden. 5.1 lid1c

## 5.1 lid1c

5.1 lid1c

Er is een logische relatie tussen het directe doel van deze projectaanvraag en het uiteindelijke doel. De aanvrager heeft ervaring met de productie van een werkzame C1-esterase remmer in de melk van transgene konijnen 5.1 lid1c  
5.1 lid1c Naar de mening van de DEC zijn het uiteindelijke en het directe doel gerechtvaardigd binnen de context van het onderzoeksveld.

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 aanvrager (een farmaceutisch bedrijf), de patiënten en daarmee ook de samenleving.

Voor de proefdieren geldt dat hun integriteit en welzijn worden aangetast. De integriteit wordt of is aangetast door het instrumentele gebruik als proefdier. Ook de technieken die gebruikt worden om de dieren te genereren, tot melkproductie aan te zetten en de genetische modificatie die er toe moet leiden dat het dier een humaan eiwit in de melk produceert vallen onder de noemer instrumenteel gebruik. Voor de onderzoekers geldt dat het behalen van belangrijke nieuwe wetenschappelijke resultaten bijdraagt aan een goede wetenschappelijke reputatie, wat vaak de sleutel is voor het verkrijgen van nieuwe onderzoeksmiddelen en -mogelijkheden. Carrière mogelijkheden en status kunnen door de onderzoeker zelf van belang geacht worden, maar dienen naar de mening van de DEC geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren.

De aanvrager heeft een duidelijk commercieel belang bij het als geneesmiddel op de markt kunnen brengen van het recombinante humane eiwit. Dit is op zichzelf niet ethisch problematisch. Wel is van belang dat een commercieel belang alleen onvoldoende rechtvaardiging vormt voor de voorgestelde dierproeven. Het gaat uiteindelijk ook om de vraag of dit onderzoek belangrijke wetenschappelijke en maatschappelijke doelen dient (kennis, gezondheid).

Het geneesmiddel dat de aanvrager in de melk van koeien wil produceren is naar verwachting effectief tegen relatief vaak voorkomende aandoeningen bij mensen waarbij zwellingen optreden die niet afhankelijk zijn van histamine. Dergelijke zwellingen zijn op dit moment niet afdoende te behandelen, kunnen ernstige vormen aannemen en levensbedreigend zijn. De aanvrager heeft aannemelijk gemaakt dat er behoefte is aan betere behandelingen en dat het geneesmiddel dat hij beoogt te produceren daaraan kan bijdragen. Het beschikbaar komen van dit geneesmiddel is van groot belang voor de patiënten die te maken krijgen met deze zwellingen, voor hun omgeving en voor de samenleving.

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.

De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet, gezien de aard van de experimenten ook geen reden om aan te nemen dat zich nadelige milieueffecten zullen voordoen, zolang de voor het houden en fokken van transgene dieren geldende voorschriften in acht worden genomen en volgens de geldende regels wordt omgegaan met de producten van deze dieren.

### **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 onderzoekers beschikken over de voor dit type onderzoek benodigde expertise en faciliteiten. 5.1 lid1c

#### **5.1 lid1c**

aanvrager eerder laten zien in staat te zijn om een werkzame recombinant humane C1-esterase remmer en andere recombinante humane eiwitten te produceren in de melk van diverse zoogdiersoorten.

De commissie is daarom overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De aanvrager beschikt over voldoende kennis en kunde om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van dierproeven.



14 juli 2016

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 doelstellingen van het project zijn realistisch en de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten hier logisch bij aan (zie ook C1 en C4).

## 5.1 lid1c

5.1 lid1c De technieken die daarvoor gebruikt worden zijn beproefd en gebruikelijk. De melk van deze dieren wordt onderzocht. Op basis van deze analyses zal met geschikte dieren melk worden geproduceerd voor (pre-)klinisch onderzoek (preklinisch onderzoek in andere diersoorten is geen onderdeel van dit project).

De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de directe doelstellingen binnen de aangevraagde looptijd 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).*

Er is geen sprake van één of meer bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.

- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e, lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

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 dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.

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).*

In Amerika is al geconstateerd in enkele generaties nakomelingen dat er ten gevolge van deze genetische modificatie geen sprake is van een aangetast fenotype met constitutioneel ongerief.

Alle dieren in het project ondergaan cumulatief maximaal matig ongerief als gevolg van het herhaaldelijk ondergaan van handelingen die ieder op zich tot licht ongerief leiden. 5.1 lid1c

## 5.1 lid1c



5.1 lid1c  
5.1 lid1c, afhankelijk van het aantal keren dat een dier dit ondergaat en de effecten van de middelen die daarvoor worden gebruikt, ook tot matig ongerief zou kunnen leiden. De inschatting van het cumulatieve ongerief als matig verandert daardoor echter niet. De inschatting van het ongerief is door de beschrijving van de interventies goed herleidbaar en voldoende onderbouwd.

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik en de huisvesting in een proeffaciliteit. Ook de technieken die gebruikt worden om de dieren te genereren, 5.1 lid1c

5.1 lid1c  
5.1 lid1c vallen onder de noemer instrumenteel gebruik en aantasting van de integriteit.

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 aanvrager verwacht niet dat de dieren als gevolg van de handelingen in het kader van dit project een humaan eindpunt zullen bereiken.

De commissie deelt gezien de aard van de handelingen en de reeds aanwezige kennis over de effecten van de genetische modificatie, deze inschatting.

### 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 verstrekt in het projectgedeelte van de aanvraag informatie over de mogelijkheid om de recombinante humane eiwitten op een andere wijze dan in de melk van levende zoogdieren te produceren. De aanvrager stelt: "De complexe suikerstructuren van dergelijke eiwitten maken het extreem moeilijk (en vaak zelfs onmogelijk) om ze door cellijnen te laten produceren. Mede hierdoor worden dergelijke recombinante humane eiwitten momenteel nauwelijks gemaakt als therapie voor patiënten met ernstige zwellingen". In bijlage 1 stelt de aanvrager verder: het is op dit moment niet mogelijk om C1-esterase remmer in voldoende hoeveelheid te genereren op een wijze anders dan door uitscheiding in de melk. Gebruik van cellijnen voor de productie van humaan C1-esterase remmer vormt helaas (nog) geen goed alternatief. Reden hiervan is dat C1-esterase remmer een eiwit is dat in het dier geglycosyleerd wordt. Glycosylering, een posttranslationele stap die volledig plaatsvindt in dierlijke organismen, is essentieel voor de farmacokinetische eigenschappen van het eiwit.

Isolatie uit humaan plasma is mogelijk, maar heeft als nadeel dat:

- a. de opbrengst laag is, waardoor de beschikbaarheid beperkt is;
- b. zuivering uit humaan materiaal een inherente kans geeft op besmetting met virussen en prionen;
- c. productie uit humaan materiaal duur is mede als gevolg van een lage concentratie in het plasma.

De commissie onderschrijft dat de juiste glycosylering en vouwing van deze eiwitten van essentieel belang is voor hun werkzaamheid en dat bij productie in cellijnen zich juist op dat punt problemen voordoen.

De commissie is op grond van het bovenstaande van oordeel dat het project niet zonder het gebruik van dieren kan worden uitgevoerd en dat de uiteindelijke



doelstelling op dit moment niet op een andere wijze kan worden gerealiseerd.

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 proportioneel ten opzichte van de gekozen onderzoeksopzet (wordt vooral bepaald door de gewenste hoeveelheid melk en de inherente beperkingen van de gebruikte technieken). De onderzoekers hanteren een goede strategie om ervoor te zorgen dat er met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt. Verder vermindering is op korte termijn mogelijk, 5.1 lid1c

5.1 lid1c

5.1 lid1c De commissie heeft daarover met de aanvrager gecorrespondeerd en deze heeft in de aanvraag aangegeven dit op korte termijn (binnen een jaar) te kunnen realiseren.

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*).

Verdere verfijning van experimenten zou op verschillende punten mogelijk zijn. De aanvrager zou kunnen afzien van de 5.1 lid1c

5.1 lid1c Gevolg daarvan is echter dat de melk pas kan worden onderzocht nadat het dier een kalf heeft gekregen. Dit kost niet alleen veel tijd, maar leidt ook tot de 5.1 lid1c De commissie begrijpt de afweging die de aanvrager op dit punt maakt. 5.1 lid1c

5.1 lid1c

5.1 lid1c De aanvrager heeft aangegeven deze techniek te zullen ontwikkelen en verwacht binnen ongeveer een jaar die ook te kunnen toepassen (zie ook C15).

De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven proefopzetten de meest verfijnde zijn en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.

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.

#### **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*)

De aanvrager heeft voor het behalen van de uiteindelijke doelstelling, productie van grote hoeveelheden recombinante eiwitten in de melk van koeien, vrouwelijke dieren nodig.

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, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

## 5.1 lid 1c

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.

5.1 lid 1c

5.1 lid 1c

Hergebruik binnen het project is overwogen en wordt waar mogelijk toegepast. Herplaatsing elders is niet mogelijk op grond van bepalingen ter bescherming van het milieu (zie C19).

### 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 .

## D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).  
Rechtvaardigt het belang van het ontwikkelen van een methode om uiteindelijk op grote schaal een recombinante humane C1-esteraseremmer te produceren in koemelk, waarmee histamine onafhankelijke zwellingen behandeld kunnen worden, het gebruik, de aantasting van de integriteit en het matige ongerief van de hierbij betrokken dieren en wordt bij het uitvoeren van de hiervoor noodzakelijke dierproeven tegemoetgekomen aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's)?
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*).

Alle dieren in het project ervaren cumulatief maximaal matig ongerief als gevolg van het herhaaldelijk ondergaan van handelingen die ieder op zich in de meeste gevallen tot licht ongerief leiden. De integriteit van de dieren wordt aangetast door het instrumentele gebruik en de huisvesting in een proefdierfaciliteit. 5.1 lid 1c

## 5.1 lid 1c

5.1 lid 1c

vallen onder de noemer instrumenteel gebruik en aantasting van de integriteit. De commissie is weliswaar van oordeel dat de belasting van de dieren en het instrumentele gebruik enig gewicht in de schaal leggen, maar meent ook dat het gaat om ingrepen en technieken die qua belasting en instrumenteel gebruik niet of nauwelijks uitgaan boven wat in de gangbare melkveehouderij gebruikelijk is



(met die technieken bestaat uitgebreide ervaring). Dat maakt het op zich nog niet aanvaardbaar, maar van een aanzienlijke belasting van de dieren lijkt, mede gezien de eerdere constatering in de VS dat de genetische modificatie niet tot constitutioneel ongerief leidt, geen sprake.

## 5.1 lid1c

De aanvrager (een farmaceutische bedrijf) heeft een commercieel belang bij het produceren en op de markt brengen van dit middel. De commissie gaat er vanuit dat een uitsluitend commercieel belang (en geen verder wetenschappelijk of maatschappelijk belang) onvoldoende rechtvaardiging is voor het uitvoeren van deze dierexperimenten. Daar is in de huidige aan vraag echter geen sprake van.

Het maatschappelijk belang van het onderzoek is naar de inschatting van de commissie zeer groot. Dit project biedt uitzicht op het in de melk van koeien produceren van recombinante humane C1-esterase remmer. Het middel is naar verwachting effectief tegen zwellingen die onafhankelijk van histamine optreden. Dergelijke zwellingen, die optreden bij een aantal relatief veel voorkomende aandoeningen, zoals pre-eclampsie en acuut nierfalen, zijn op dit moment niet afdoende te behandelen, kunnen ernstige vormen aannemen en levensbedreigend zijn. De aanvrager heeft aannemelijk gemaakt dat er behoefte is aan betere behandelingen en dat het middel dat beoogt te gaan produceren daaraan kan bijdragen. Dit is van groot belang voor de patiënten die te maken krijgen met dergelijke zwellingen, voor hun omgeving en voor de samenleving.

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 de kwaliteit van het werk van de aanvrager, het belang van de doelstellingen van het project en de kennis en kunde van de indiener.

De DEC is van mening dat het belang van het in dit project beschreven onderzoek zeer groot is, omdat het zal leiden tot de ontwikkeling van methoden en technieken die productie van een recombinant humaan eiwit in de melk van koeien mogelijk maken. Het maatschappelijk en medisch belang daarvan is zeer groot. De commissie is daarom van mening dat het belang voldoende zwaar weegt om het schaden van de belangen van de proefdieren, in de vorm van de aantasting van hun integriteit en een ten hoogste matige aantasting van het welzijn, te rechtvaardigen.

De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, dat er geen sprake is van conflicterende wet- en regelgeving die uitvoering van de proeven in de weg zou staan, en dat binnen de looptijd van het project de gekozen strategie en de experimentele aanpak kunnen leiden tot betrouwbare uitkomsten. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er voor de voorgestelde dierproeven geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel op dit moment niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het belang van de doelstellingen de aantasting van de integriteit en de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van met name **5.1 lid1c**, rechtvaardigt.



14 juli 2016

## **E. Advies**

1. Advies aan de CCD  
X 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, specificiteer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de 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*).  
n.v.t.



## 5.1 lid2e

**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Verzonden:** woensdag 11 maart 2020 13:01  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD2760020198804  
**Categorieën:** Dossier: 5.1 lid2e

Geachte 5.1 lid2h

Op 20-09-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Productie van recombinant humaan C1-esterase remmer in de melk van transgene koeien.' met aanvraagnummer AVD2760020198804.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op de volgende onderwerpen: het belang van het onderzoek; toepassing van bestaande modellen (konijnen) en het voorgestelde model; 5.1 lid1c

5.1 lid1c

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 6-2-2020.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

Het is uitsluitend toegestaan om ten behoeve van het karakteriseren van melk en pre-klinische trails 5.1 lid1c

5.1 lid1c Het is niet toegestaan lactatie-inductie voor andere doeleinden in te zetten.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is 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.

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

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

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

.....  
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl





## Niet-technische samenvatting 20198804

**1 Algemene gegevens**

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project    | Productie van recombinant humaan C1-esterase remmer in de melk van transgene koeien.                              |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar  |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | C1-esterase remmer, transgeen, koe, pre-eclampsie, acuut nierfalen, vertraagd opstarten van transplantaatfunctie. |

**2 Categorie van het project**

- |  |   |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.<br><br><i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>   | <input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek   |
|  | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek                         |
|  | <input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie        |
|  | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid |
|  | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort                         |
|  | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding   |
|  | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |   |

**3 Projectbeschrijving**

- |   |   |
|---|---|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Voor een aantal aandoeningen, die gepaard gaan met (levensbedreigende) zwellingen, is geen of geen goed werkende therapie beschikbaar. Voorbeelden van deze aandoeningen zijn acuut nierfalen (afgekort 'AKI'), een vorm van zwanger-schapsvergiftiging (pre-eclampsie) en vertraagde opstart van transplantaat-functies na orgaantransplantatie (afgekort 'DGF').</p> <p>De missie van het bedrijf is het ontwikkelen en produceren van medicijnen voor patiënten met deze aandoeningen, op basis van mens-eigen recombinante eiwitten. Zulke eiwitten hebben een complexe opbouw, waardoor het vaak niet mogelijk is om ze 'proefdiervrij' te produceren, bijvoorbeeld door cellen in een kweekfles.</p> |
|---|---|



In AKI, DGF en pre-eclampsie speelt het eiwit C1-esterase remmer een cruciale rol. Het bedrijf heeft aangetoond dat het menselijke C1-esterase remmer eiwit kan worden geproduceerd in de melk van transgene konijnen. Hiermee is een medicijn geproduceerd voor de behandeling van Erfelijke Angio-oedeem, een zeldzame ziekte waarbij patiënten ernstige (soms levensbedreigende) zwellingen krijgen.

Echter, het aantal AKI, pre-eclampsie en DGF patiënten is veel groter dan bij erfelijk angio-oedeem. Er is dus een grotere hoeveelheid eiwit nodig om medicijn van te kunnen maken. Daarom wil het bedrijf transgene koeien gebruiken die het menselijke C1-esterase remmer eiwit produceren in melk.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

In dit project worden transgene koeien gebruikt, die het menselijke C1-esterase remmer eiwit uitscheiden in de melk. Met de melk worden geneesmiddelen ontwikkeld voor AKI, pre-eclampsie en DGF patiënten. Voor deze aandoeningen is momenteel geen effectieve therapie beschikbaar.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Transgene Holstein-Friesian koeien worden gebruikt, een ras dat veel melk produceert. In de beginfase van het project zullen ook een aantal niet-transgene koeien worden gebruikt om de kudde op te kunnen bouwen middels inseminatie en/of embryo transfer. In totaal zullen er 196 transgene koeien en 24 niet-transgene koeien gebruikt worden.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De koeien worden behandeld zoals gangbaar is in de commerciële melkveehouderij, waarbij de landelijke regelgeving garandeert dat negatieve gevolgen voor het welzijn van de koeien zo minimaal als mogelijk is.

Daarnaast worden er een aantal project-specifieke technieken gebruikt om te bepalen of de zwangere koe een transgeen kalf draagt (vruchtwaterpunctie) en om de melkproductie bij jonge koeien op gang te brengen (met behulp van hormooninjecties).

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De vruchtwaterpunctie om te bepalen of de zwangere koe een transgeen kalf draagt, wordt mogelijk meerdere keren per koe herhaald. Het maximale ongerief zal voor de koeien matig zijn.

De techniek om de melkproductie bij jonge koeien op gang te brengen (hormooninjectie) geeft maximaal een matig ongerief bij de koeien.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De kudde melkkoeien zal na afloop van het project naar verwachting gebruikt worden om melk te genereren voor commerciële productie van medicijnen voor AKI, DGF en pre-eclampsie. Daarnaast wordt een aantal dieren gebruikt voor de productie van embryo's, voor het fokprogramma om de kudde in stand te houden en om medicijnproductie te garanderen.

Een transgene koe die niet meer aan het project deel kan nemen wordt geëuthanaseerd, omdat een transgeen dier volgens de Nederlandse wet niet voor een ander doel (zoals vleesproductie) gebruikt mag worden.

Een niet-transgene koe die niet meer aan het project deel kan nemen zal verkocht worden voor melk- of vleesproductiedoeleinden.



#### 4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

In zoogdieren heeft het C1-esterase remmer eiwit specifieke structuren (bepaalde suikers), die de werkzaamheid van het eiwit bevorderen. Het C1-esterase remmer eiwit geproduceerd in de melk van koeien heeft de juiste complexe structuur van suikers, zodat er een effectief medicijn voor de mens mee kan worden gemaakt.

Het gebruik van Holstein-Friesian koeien voor de melkproductie garandeert voldoende melk als grondstof om medicijnen te produceren voor grote patiëntengroepen die behandeling voor AKI, DGF of pre-eclampsie nodig hebben.

Productie van menselijk C1-esterase remmer eiwit door cellen in kweekflessen is geen goed alternatief, omdat de cellen eiwit produceren met suikerstructuren die anders en minder complex is dan de zoogdieren variant. Productie door cellen in kweekflessen levert daardoor een minder complex eiwit waardoor de werkzaamheid van het medicijn vermindert.

Menselijk C1-esterase remmer eiwit kan ook worden geïsoleerd uit plasma van bloeddonoren bij de bloedbank. Het geïsoleerde eiwit heeft de juiste complexe structuren, maar de opbrengst is te laag om voldoende medicijnen te maken voor de grote aantallen AKI, DGF en pre-eclampsie patiënten. Daarnaast is de menselijke bron van C1-esterase remmer eiwit een risico voor medicijnproductie i.v.m. besmettingen, zoals bijvoorbeeld HIV. De productie van medicijnen uit humaan plasma is ook duur, omdat de concentratie van C1-esterase remmer eiwit in bloedplasma laag is.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Door geoptimaliseerde diergeneeskundige- en veehouderijpraktijk wordt verlies van koeien tot een minimum beperkt.

Er worden geen project-specifieke technieken gebruikt, die de dood van het dier tot gevolg hebben; alle toegepaste technieken zijn licht invasief en zullen waar nodig meerdere malen toegepast worden bij eenzelfde dier, zonder grote welzijnsaantasting.

Tijdens het project worden verfijnde foktechnieken ontwikkeld, waardoor het aantal koeien dat nodig is om het projectdoel te realiseren verder kan worden beperkt.

Er worden Holstein-Friesian melkkoeien gebruikt, die grote volumes melk produceren, waardoor het aantal benodigde dieren voor de productie van C1-esterase remmer eiwit zo laag mogelijk is.

#### 4.3 **Verfijning**

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

Voor productie van grote hoeveelheden melk is de koe het dier dat door enkele eeuwen van domesticatie het meest hierop aangepast is. Historische informatie van het bedrijf toont aan dat het transgeen maken van de koeien voor menselijk C1-esterase remmer eiwit geen negatieve gevolgen heeft voor het welzijn van de koeien.

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

Tijdens het project worden de foktechnieken verder ontwikkeld en verfijnd, waardoor het aantal koeien dat nodig is om het projectdoel te realiseren verder kan worden beperkt.

Geoptimaliseerde diergeneeskundige- en veehouderijpraktijken worden toegepast, inclusief preventieve veterinaire maatregelen zoals vaccinatie, optimale verzorging en hygiënemaatregelen. De koeien worden groepsgewijs gehuisvest in een stal met een natuurlijk dag-/nachtritme en



voldoende toegang tot krachtvoer en ruwvoer. Daarnaast worden de koeien dagelijks gecontroleerd op tekenen van ziekte en/of verminderd welzijn en wordt er een maandelijkse basisscreening uitgevoerd op veel voorkomende aandoeningen bij melkvee. Bij constatering van afwijkingen wordt een dierenarts geraadpleegd voor behandeling en advies. Op deze manier wordt ziekte en welzijnverlies bij de koeien voorkomen of beperkt.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

12-03-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Geen



**Inventaris Woo-verzoek W22-02**

			wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	Dossier 20198906	Datum	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	NTS		x								
2	DEC-Advies	23-3-2020				x		x	x	x	
3	Terugkoppeling CCD	21-4-2020				x		x	x	x	



## 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 5.1 lid2f 0198906
  2. Titel van het project: Development and registration/licensing of new vaccines for chicken
  3. Titel van de NTS: Ontwikkeling en registratie van nieuwe vaccins tegen ziekteverwekkers van kippen
  4. Type aanvraag:
    - X nieuwe aanvraag projectvergunning
  5. Contactgegevens DEC:
    - naam DEC: 5.1 lid2h
    - telefoonnummer contactpersoon: 5.1 lid2e
    - E-mailadres contactpersoon: 5.1 lid2h
  6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
    - ontvangen door DEC: 26-9-2019
    - Adviesverzoek van CCD: 18-10-2019
    - Toelichting:** dit project is kort (4 dagen) voor een reguliere vergadering toegestuurd naar de DEC. In overleg met de indiener is het toen doorgeschoven naar de volgende vergadering. Er is in die periode binnen 5.1 lid2h niets met het stuk gebeurd. De indiener heeft conform de werkwijze bij 5.1 lid2h kort voor die volgende vergadering (21-10-2020) het project formeel ingediend bij de CCD.
    - aanvraag compleet: 30-1-2020
    - in vergadering besproken: 21-10-2019 en 17-02-2020
    - anderszins behandeld: n.v.t.
    - termijnonderbreking(en) (van/tot): 30-10-2019 tot 30-01-2020
    - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.
    - aanpassing aanvraag: 30-01-2020
    - advies aan CCD: advies aan CCD en aanvrager gestuurd op 23-03-2020
  7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
    - De aanvraag is afgestemd met de IvD van de aanvrager en heeft de instemming 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
    - n.v.t.



14 juli 2016

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 30-10-2019
- Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen:
  - Samenhang van de aanvraag (coherentie, toetsbaarheid)
  - Nadere beschrijving van de vaccins en de ziekteverwekkers waartegen deze gericht zijn
  - Welke testrichtlijnen zijn op de voorgestelde experimenten van toepassing?
  - Welke varianten op testrichtlijnen worden toegepast en welke kaders worden hierbij gehanteerd?
  - Strategie bij het bepalen van de volgorde bij de uitvoering van de testen voor een bepaald vaccin( mede in de context van beperking van ongerief en aantallen dieren)
  - Het bepalen van extra uitkomstparameters en de consequenties voor de aantallen dieren
  - Bandbreedte en onderbouwing van groeps groottes bij testen waarbij de groeps groottes niet in de richtlijnen vastliggen
  - In hoeverre wordt en kan er gebruik gemaakt van kennis over werkzaamheid en gebruik (dosering, toedieningsroute) van vergelijkbare vaccins die al op de markt zijn?
  - Entreecriteria (na afronding van vaccin ontwikkelingsfase) voor het starten van experimenten onder dit project.

Datum antwoord: 30-01-2020

Bovenstaande vragen zijn beantwoord en de antwoorden zijn verwerkt in de aanvraag. Naar aanleiding van de antwoorden en bijstellingen van de aanvraag zijn aanvullend nog enkele korte vragen gesteld.

- Datum: 20-02-2020
- Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen:
  - Nadere toelichting op de intracerebrale toedieningen (wanneer, hoe veel experimenten, uitvoering (onder anesthesie?), toelichting op de aangegeven ongeriefinschatting).
  - Wat is de kans dat er een dossiertraject voortijdig afgebroken wordt, bijvoorbeeld omdat het vaccin niet voldoet aan de veiligheidseisen? Deze situatie wordt op een aantal plaatsen wel gesuggereerd.

Datum antwoord: 15-03-2020

Bovenstaande vragen zijn beantwoord en de antwoorden zijn verwerkt in de aanvraag.

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

- n.v.t.

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

1. *Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is. Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.* Deze aanvraag betreft dierproeven in de zin der wet en is daarmee vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.



3. *Is de DEC competent om hierover te adviseren?*  
De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. *Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.*  
Geen van de DEC-leden is betrokken bij het project en derhalve uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Een van de leden adviseert de instelling in algemene zin met betrekking tot het wettelijk kader en dergelijke.

## 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*).  
De aanvraag betreft het bepalen van de veiligheid, efficacy en kwaliteit van nieuwe en verbeterde vaccins voor kippen. Het omvat uitsluitend experimenten die direct gericht zijn op het samenstellen van een dossier voor het op de markt brengen van deze vaccins ("development fase"; productregistratie). De experimenten worden uitgevoerd conform nationale en internationale wettelijke bepalingen (richtlijnen ('directives', 'guideline(s) en/of monografieën zoals EU, EMA, VICH richtlijnen, de EP monografieën).  
De meetparameters en de uitvoering van het grootste deel van de in dit project voorgestelde experimenten liggen vast in deze regelgeving. In die gevallen waar de strategie, de meetparameters en/of uitvoering niet geheel vastliggen, zal op basis van statistische overwegingen altijd gekozen worden voor de proefopzet met het kleinst mogelijke aantal dieren en/of het minst mogelijke ongerief.  
In een aantal gevallen ligt de keuze voor de uiteindelijke meetparameter(s) nog niet vast. Dit betekent dat door verschillen in variatie er afhankelijk van deze keuze nu nog niet te voorziene grote verschillen in de uiteindelijke groepsgroottes kunnen zijn (zie ook C15).  
Het betreft experimenten die door de indiener uitgevoerd worden gericht op een sterk en breed portfolio van de opdrachtgever met nieuwe, verbeterde en "me-too" kippenvaccins.  
Omdat de fases voorafgaand aan de experimenten beschreven in dit project (fundamenteel en toegepast onderzoek, 'pre-development') voor elk vaccin een periode tot 5 jaar of meer beslaan is het mogelijk om nu al een redelijk onderbouwde indruk te geven van het type vaccins waarvoor er in de komende 5 jaar onder dit project voor deze sponsor 'dossier experimenten' zullen worden uitgevoerd. Dit betekent ook dat er al zicht is op de mogelijke ongeriefconsequenties voor de betreffende dieren.  
De commissie acht het nu gekozen aggregatieniveau (het uitvoeren van wettelijk voorgeschreven experimenten voor het op de markt brengen van maximaal 40 nieuwe vaccins (of formuleringen daarvan) voor kippen voor één opdrachtgever in de komende 5 jaar) verdedigbaar en binnen de duidelijke beperkingen vanuit het wettelijk voorgeschreven onderzoek ook toetsbaar. De Wod (artikel 10a1 lid 5) houdt deze optie ook nadrukkelijk open. Tussen dit aggregatieniveau en het toetsen van dit dossieronderzoek op het niveau van elk individueel vaccin zit eigenlijk niets anders dan de verkorting van de looptijd van een projectaanvraag en daarmee reductie van het aantal te testen vaccins.  
De commissie realiseert zich dat met het voorgestelde aggregatieniveau de beslissing om een individueel vaccin al of niet op de markt te zetten buiten de toetsing valt. Het ligt voor de hand dat deze afweging echter in feite al gemaakt is



bij het initiëren van het voorafgaande wetenschappelijke, toegepaste en preklinische onderzoek.

Er zijn duidelijke entreecriteria geformuleerd voor het starten van het dossieronderzoek voor een bepaald vaccin.

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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
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, "wettelijk voorgeschreven onderzoek", sluit aan bij de hoofddoelstelling.

### **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 project betreft het uitvoeren van de wettelijk voorgeschreven experimenten met als uiteindelijk doel om voor 40 nieuwe, aangepaste en 'me too' vaccins van de opdrachtgever registratiedossiers samen te stellen voor het op de markt brengen van deze vaccins (productregistratie) en hiermee zijn portfolio te verbeteren en te verbreden.  
Dit uiteindelijke doel is opgesplitst in verschillende directe doelen:
  1. Het aantonen dat het vaccin veilig is in het doeldier (safety)
  2. Het aantonen dat het vaccin veilig is in andere dieren dan het doeldier (safety)
  3. Het aantonen dat het vaccin werkt in het doeldier (efficacy)
  4. Het aantonen van de kwaliteit van het vaccinDe DEC is van mening dat er een directe relatie bestaat tussen het directe 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 dit project zijn:
  - Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn zal worden aangetast. De ziekteverschijnselen of de welzijnsaantastingen die samenhangen met de handelingen en de onder dit project uitgevoerde challenge experimenten leiden naar verwachting tot matig ongerief en in een aantal gevallen tot ernstig ongerief. Aan het eind van de experimenten worden de dieren gedood voor analyse of omdat er geen andere bestemming mogelijk is. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier, het ziek maken en de beperking van het natuurlijke gedrag door de huisvesting (in alle gevallen conform de Wod richtlijnen en de richtlijnen die gelden voor de reguliere houderij in de sector). De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.
  - Voor de aanvrager en de opdrachtgever is er sprake van een economische belang. Het project past binnen de missie van de aanvrager: het bevorderen van diergezondheid, duurzaamheid en verantwoord gebruik van



- diergeneesmiddelen in de commerciële dierhouderij.
  - Voor de kippenhouders is er een economisch belang (minder uitval, gezondere kippen, hogere productie, minder vaccinaties door het gebruik van nieuwe combinatievaccins).
  - De belangrijkste belanghebbenden (ook in kwantitatieve zin) zijn de zeer grote aantallen gehouden pluimvee, omdat dit onderzoek bijdraagt aan een veilige en goede bescherming tegen infecties met ziekteverwekkers die hun gezondheid en welzijn aantasten. Dit geldt in zekere mate ook voor me-too vaccins omdat het veelal vaccins zijn die beter werken, in combinatie met andere vaccins kunnen worden gegeven (minder vaccinaties per kip), minder bijwerkingen hebben en door de marktwerking resulteren in een lagere prijs en dus mogelijk een lagere drempel voor het gebruik. Daarnaast is het ook van belang dat andere dieren dan de doeldieren die (ongewild) mogelijk in contact komen met de vaccins hier geen nadelige gevolgen van ondervinden.
  - Voor de samenleving is van belang de productie van veilige eiwit producten van hoge kwaliteit voor menselijke consumptie. De ontwikkeling van vaccins tegen bacteriën die bij kippen geen of nauwelijks ziekte veroorzaken maar bij mensen heftige ziektesymptomen kunnen veroorzaken (zoals *Campylobacter* en *Salmonella*) is onderdeel van deze projectaanvraag. Van een aantal ziekteverwekkers is bekend dat zij niet alleen kippen maar ook mensen kunnen infecteren. Effectieve bestrijding van deze infectieziekten is ook van direct belang voor de samenleving. Het project beoogt ook bij te dragen aan de verduurzaming van de pluimveehouderij waaronder een reductie van het antibiotica gebruik.
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.

Alle experimenten worden uitgevoerd onder biocontainment (BSL, ML/DM). In incidentele gevallen zullen eieren geïnfecteerd worden met een GMO. Deze experimenten zullen uitgevoerd worden conform de hierop betrekking hebben de regelgeving (BWBR0035072\_2019-04-01 en EMEA/CVMP/004/04-Final: Guideline on live recombinant vector vaccines for veterinary use).

De aanvrager verwacht geen nadelige milieueffecten. De DEC ziet, gezien de ervaring en infrastructuur bij de indiener, geen redenen om aan te nemen dat die zich toch voor zouden kunnen doen.

### **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 aanvrager en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager, een ervaren en gespecialiseerde contractresearchorganisatie, beschikt over uitgebreide ervaring met dit type experimenten en onderzoek en over de daarvoor benodigde dieren (SPF kippen) en faciliteiten. De commissie is ervan overtuigd dat de ervaring en expertise bij de aanvrager ertoe zullen leiden dat de directe doelstellingen en einddoelstellingen haalbaar zijn, dat er zorgvuldig met de proefdieren gewerkt zal worden en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.
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).*

Het betreft in alle gevallen experimenten die noodzakelijk zijn voor het samenstellen van de registratiedossiers voor toelating op de markt van vaccins voor kippen (zie ook C1). Het aantal en het type experimenten verschillen afhankelijk van het betreffende vaccin/ziektebeeld. Deze verschillende strategieën zijn duidelijk aangegeven.

Er worden binnen het project 4 categorieën experimenten onderscheiden:

1. Efficacy experimenten (appendix 1)
2. Veiligheid studies in de doeldieren (kippen)(appendix 2)
3. Veiligheid studies in niet doeldieren (appendix 3)
4. Het bepalen van de minimum en maximum doses (appendix 4).

Voor het overgrote deel van de experimenten liggen de meetparameters en de uitvoering vast in de betreffende richtlijnen. Er zijn duidelijke entreecriteria en go/no go momenten/milestones geformuleerd voor het starten van de registratie-experimenten en tussen de verschillende experimenten met een bepaald vaccin. Bij het bepalen van de volgorde van de experimenten zijn twee aspecten leidend: (1) het eerst uitvoeren van de hoog-risico experimenten en het bevestigen van de efficacy en safety uit de onderzoeks- en pre-development fase en (2) het eerst uitvoeren van de experimenten met weinig dieren en weinig ongerief. Beide zijn er op gericht om de uitvoering van achteraf onnodig blijvende experimenten (zowel voor de dieren als voor de opdrachtgever) te voorkomen. Overigens is de kans dat zich een dergelijke situatie zal voordoen als zeer klein ingeschat. Dit wordt vooral veroorzaakt door de kennis en ervaring opgedaan in het uitgebreide voortraject. In de "research fase" worden aspecten als safety en efficacy ook al onderzocht waardoor al een goede indruk bestaat van de te verwachten "prestatie" van de vaccins in de experimenten die vallen onder dit project.

De experimenten sluiten logisch(erwijs) aan bij het uiteindelijke doel: het samenstellen van wettelijk voorgeschreven dossiers voor de toelating tot de markt. De aantallen en type te testen virus vaccins (en dus de voorgestelde type experimenten) worden bepaald op basis van de richtlijnen en de resultaten uit het nu al lopende toegepaste onderzoek met deze vaccins.

### **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*).  
Er is geen sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
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.  
Alle dieren worden gehuisvest conform bijlage III van Richtlijn 2010/63/EU.  
Wanneer een dier gedurende een experiment alleen komt te zitten zal dit indien dit de proef niet verstoord verplaatst worden naar een situatie van groepshuisvesting.
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 ongerief wordt bepaald door het type experimenten, de handelingen en het ziektebeeld dat verbonden is met het te onderzoeken vaccin.

Dit is voor de verschillende type experimenten/ziektebeelden/vaccins per handeling apart beschreven.

Op basis hiervan is het cumulatieve ongerief voor de verschillende type experimenten herleidbaar.

De ongeriefinschattingen zijn gebaseerd op het op dit moment reeds in uitvoering zijnde toegepaste en pre-ontwikkelingsonderzoek en op de ervaring en deskundigheid bij de indiener.

De commissie is tot de conclusie gekomen dat het cumulatieve ongerief realistisch, onderbouwd en herleidbaar is ingeschat en geclassificeerd: voor de kippen (licht: 13525 dieren (60%), Matig: 7295 dieren (33%), Ernstig: 1580 dieren (7%)) en voor de andere diersoorten (Licht: 1840 dieren (88%), Matig: 260 dieren (12%)).

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik als proefdier en het ziek maken van de dieren. Ook de huisvesting, waardoor de dieren beperkt worden in hun ethologische en fysiologische behoeften, vormt een aantasting van de integriteit. De experimentele handelingen en de verwachte ziekteverschijnselen hebben onvermijdelijk een negatief effect op het uiterlijk, gedrag en de zelfredzaamheid van de dieren. Daarbij staat echter het ongerief op de voorgrond.

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).*

Er is sprake van algemene en model specifieke humane eindpunten. De algemene humane eindpunten gelden voor alle experimenten. De model specifieke humane eindpunten zullen voor elk experiment voorgelegd worden aan de IvD waarbij de nu aangegeven ongeriefinschattingen voor elk model kaderstellend zijn.

De commissie gaat er vanuit dat de aanvrager adequate, op deze experimenten toegespitste criteria hanteert voor het uit de proef nemen van zieke of verzwakte dieren en dat daarmee in veel gevallen ernstig ongerief kan worden voorkomen of de duur ervan zo kort mogelijk gehouden wordt.

### **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).*

Het toepassen van diervervangende alternatieven zijn in dit wettelijk voorgeschreven onderzoek beperkt.

Waar mogelijk (volgorde van experimenten, in sommige gevallen de proefopzet (uitvoering, meetparameters)) zijn de keuzes die er dan nog gemaakt (kunnen) worden, aangegeven.

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).*

Voor een groot deel van de experimenten ligt de opzet en uitvoering en dus ook het aantal dieren vast. In die gevallen waarin het minimum aantal te gebruiken dieren niet vastligt, zullen de minimaal noodzakelijke aantallen dieren zo veel mogelijk



statistisch worden onderbouwd. Hierbij zullen de voor dit onderzoek gebruikelijke power van 80% en een betrouwbaarheid van 95% worden gehanteerd. Indien noodzakelijk zullen in experimenten 5 dieren worden opgenomen voor de controle op de SPF status.

In een aantal gevallen zullen de aantallen dieren bij de start van de experimenten worden verhoogd om het benodigde aantal dieren op het moment van infectie (volgens de richtlijnen) te kunnen garanderen.

In de situatie dat de keuze van de meetparameter nog niet vastligt en er grote verschillen in variatie zijn zal de groepsgrootte vooral bepaald worden door deze keuze. De gegevens uit het onderzoek in de research fase bepalen in dit soort gevallen mede deze keuze.

De commissie gaat er vanuit dat deze keuzes er niet in zullen resulteren dat het totaal in dit project aangevraagde aantal dieren uiteindelijk volledig gebruikt wordt voor het completeren van minder dan 40 dossiers voor productregistratie.

In die gevallen waarin de behandeling al vroeg in de ontwikkeling start wordt rekening gehouden met 10% niet-experiment gerelateerde uitval. Deze uitval is 20% in het geval van in ovo vaccinaties.

De commissie is er van overtuigd dat de aanvrager gebruik maakt van het kleinst mogelijk aantal dieren waarmee nog betrouwbare conclusies kunnen worden getrokken uit de resultaten.

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*).

Er wordt binnen de strikte kaders van het wettelijk voorgeschreven onderzoek waar mogelijk gebruik gemaakt van de mogelijkheden om te kunnen voldoen aan de vereiste van verfijning van dierproeven. Indien mogelijk zal gebruik worden gemaakt van immunologische parameters als correlaat voor bescherming.

Als er meer gevaccineerde dieren beschikbaar zijn dan nodig voor de challenge experimenten zullen nooit meer dieren voor de challenge experimenten worden ingezet dan wettelijk voorgeschreven.

In een aantal gevallen zal er door het combineren van verschillende vaccins in 1 preparaat bij de toepassing in de praktijk sprake zijn van verfijning (minder ongerief voor de gevaccineerde dieren).

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 wettelijk vereist onderzoek gericht op het opbouwen van dossiers voor productregistratie.

De indiener beschikt over voldoende expertise en overzicht over dit onderzoeksveld.

Er zijn met de opdrachtgever afspraken gemaakt dat deze experimenten niet ook elders worden uitgevoerd.

### ***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*).



Voor de experimenten wordt gebruik gemaakt van kippen. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate (1:1) worden ingezet. Behalve voor de experimenten waarbij de effecten op de eileg moeten worden bepaald.

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 vermeldt 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, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De dieren worden ofwel in het kader van het project gedood teneinde ze te kunnen onderzoeken op afwijkingen aan weefsels en organen, ofwel gedood, omdat er geen andere bestemming voor ze mogelijk is (SPF-status, gevaccineerd met een niet geregistreerd vaccin etc.). De dieren worden gedood met een dodingsmethode die vermeldt staat in bijlage IV van de richtlijn.

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.

Er worden in het kader van de experimenten in deze aanvraag kippen gedood om niet-wetenschappelijke redenen. De aanvrager heeft voldoende duidelijk gemaakt waarom hier geen andere oplossing voor is (zie C19).

#### **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.

## **D. Ethische afweging**

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).  
Rechtvaardigt het belang van het volgens de richtlijnen bepalen van efficacy, safety en kwaliteit van kandidaat vaccins op basis waarvan besloten kan worden tot toelating op de markt van vaccins tegen een groot aantal van de infecties die een bedreiging vormen in de huidige kippenhouderij, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren?
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*).

Wereldwijd is de pluimvee industrie (en dan voornamelijk de kippenhouderij) de belangrijkste producent van dierlijk eiwit voor menselijke consumptie. Het streven naar optimale gezondheid van de hierbij betrokken dieren is zowel voor de dieren



zelf als voor de voedselveiligheid van groot belang. Vaccins zijn een essentieel onderdeel van de maatregelen gericht op het verkrijgen van een gezonde kippenpopulatie.

Het welzijn van de proefdieren wordt licht (63% van de dieren), matig (31% van de dieren) of ernstig (6%) aangetast. Het ongerief is een gevolg van de experimentele handelingen en de gevolgen van ziekte die samenhangt met de efficacy/challenge experimenten. Aan het eind van de experimenten worden de dieren gedood voor analyse. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier, het ziek maken en de beperking van hun natuurlijke gedrag door de huisvesting in een proefdierfaciliteit. Het belang van de proefdieren om gevrijwaard te blijven van deze aantasting van hun welzijn en integriteit, is groot.

De commissie is in haar afweging uitgegaan van de huidige maatschappelijk en wettelijk toegelaten praktijk van het houden van kippen voor vlees en eierproductie. Voor de afweging hebben dus vooral de impact die de handelingen en de verschijnselen van de ziektes, waarvoor onder dit project vaccins worden onderzocht, hebben voor de betreffende kippen, een rol gespeeld. Toelating tot de markt van de in het kader van dit project geteste vaccins zal kunnen leiden tot verbetering van de gezondheid van kippen in de commerciële kippenhouderij, omdat het nieuwe of verbeterde vaccins betreft, of nieuwe combinatievaccins. De uitkomsten leveren een directe bijdrage aan het verbeteren van welzijn en gezondheid van de zeer grote groep doeldieren.

Voor de aanvrager is van belang dat het project past bij de missie van de instelling, het bevorderen van diergezondheid, duurzaamheid en verantwoord gebruik van diergeneesmiddelen in de (commerciële) kippenhouderij. Het commercieel belang van de aanvrager en de opdrachtgever is groot en vanuit ethisch gezichtspunt relevant, maar het commerciële belang is op zichzelf onvoldoende om deze experimenten te rechtvaardigen. Het vormt echter evenmin een bezwaar tegen deze experimenten, zo lang maar duidelijk is dat de experimenten ook andere belangrijke doelen dienen (bijdrage aan verbeteren welzijn en gezondheid van de doeldieren, voedselveiligheid, voorkomen van uitbraken van ziektes onder kippen, andere dieren en mensen).

Voor de sector is er een economisch belang (minder uitval, gezondere kippen, hogere productie, goedkopere en betere vaccins en minder vaccinaties door het gebruik van nieuwe combinatievaccins).

De belangrijkste belanghebbenden (ook in kwantitatieve zin) zijn de zeer grote aantallen gehouden kippen. Bij veel infecties is, op het moment dat die zich voordoen, gerichte behandeling met antibiotica nog de enige optie. Tegen een groot deel van de aangegeven virussen, bacteriën en parasieten bestaan al commercieel verkrijgbare vaccins. Er is echter ruimte voor de ontwikkeling van nieuwe vaccins omdat de huidige vaccins nog tekort schieten, bijvoorbeeld wat betreft effectiviteit en/of bijwerkingen en omdat de sponsor vaccins zal kunnen combineren in één product, waardoor de dieren minder vaak gevaccineerd hoeven te worden.

De commissie is dan ook van mening dat het belang van de voorgestelde experimenten, die erop gericht zijn vaccins op de markt te brengen die infecties kunnen voorkomen, voor de doeldieren groot is. Daarnaast is het ook zeker van belang dat andere dieren dan de doeldieren die (ongewild) mogelijk in contact komen met het vaccin hier geen nadelige gevolgen van ondervinden.

De beschikbaarheid van effectieve en betaalbare vaccins in de pluimvee industrie levert een belangrijke bijdrage aan voedselveiligheid en gezondheid van de mens



door het bestrijden van zoonosen (ziektes die op de mens over kunnen gaan). De commissie acht daarom het belang van dit onderzoek voor de samenleving substantieel.

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 de kennis en kunde van de aanvrager en van het belang van de doelstelling van het project, namelijk het verbreden van het arsenaal van goede en betaalbare vaccins voor kippen.

De commissie is van mening dat het belang van de doelstellingen voor met name de doeldieren, de pluimveehouders en de samenleving, dermate zwaar wegen dat het schaden van de belangen van de proefdieren in de vorm van de aantasting van hun integriteit en een matige (en in sommige gevallen ernstige) aantasting van het welzijn gerechtvaardigd is.

Naar het oordeel van de DEC is het project goed opgezet. De keuzes die er binnen het wettelijk voorgeschreven kader voor het uitvoeren van de experimenten gemaakt zijn, worden toegelicht en onderbouwd. Er is geen sprake van conflicterende wet- en regelgeving die uitvoering van de proeven in de weg zou staan, en de gekozen strategie en de experimentele aanpak kunnen binnen de looptijd van het project leiden tot productregistratie van maximaal 40 nieuwe of verbeterde vaccins. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er voor de voorgestelde dierproeven geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel op dit moment niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak binnen de wettelijk voorgeschreven kaders de meest verfijnde is en dat voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het belang van de doelstellingen de aantasting van de integriteit en de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van lichte, matige en in een aantal gevallen ernstig ongerief als gevolg van de handelingen en het doormaken van ziekte rechtvaardigt.

## E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- o Op grond van het wettelijk vereiste (er is een risico op ernstig ongerief) dient de aanvrager bij beëindiging van het project een rapportage achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IVD.

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, specificieer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de 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.



14 juli 2016

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*).

De commissie heeft uitgebreid aandacht besteed aan het gekozen aggregatieniveau mede in de context dat het hier allemaal wettelijk voorgeschreven onderzoek betreft (zie antwoord C1. Hierover zijn ook vragen aan de indiener gesteld (zie A9).

Voorts is de commissie bij de ethische toetsing uitgegaan van de huidige maatschappelijk en wettelijk toegelaten praktijk van het houden van kippen voor vlees en eierproductie. Zij sluit niet uit dat aanpassingen in de manier waarop de dieren worden gehouden ook effect zouden kunnen hebben op de mate waarin de dieren vatbaar zijn voor de beschreven ziekteverwekkers of de verspreiding van die ziekteverwekkers (en daarmee voor de noodzaak van vaccinatie).



**Aanvullend DEC advies ontvangen per e-mail d.d. 2 april 2020**

Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven ,

In het advies van de DEC van **5.1 lid2h** over project AVD **5.1 lid2h** 20198906 zijn tot onze spijt inderdaad twee verschrijvingen/fouten aan onze aandacht apt.

De aanvrager geeft in de herziene versie van de aanvraag inderdaad aan minimaal 15 pathogenen/vaccins te zullen testen. De DEC merkt daarbij op dat er "minimaal" staat (niet "maximaal", zoals u stelt). In de herziene aanvraag stelt de aanvrager consequent dat er sprake is van *15 pathogens/vaccines*, daarmee suggererend dat er sprake is van een één op één relatie, dus één vaccin per ziekteverwekker. In de oorspronkelijke aanvraag en ook op sommige plaatsen in de herziene aanvraag blijft echter de indruk bestaan dat het om meerdere, verschillende typen vaccins per ziekteverwekker kan gaan (levend, geïnactiveerd, andere formuleringen). De commissie kan echter niet meer reconstrueren waar het aantal van 40 vaccins in haar advies vandaan komt. Wij nemen aan dat dit berust op een verschrijving. De aanvrager beperkt zich in de berekeningen in de bijlage (bij vraag 2B) steeds expliciet tot 15 (kandidaat)vaccins. De niet geheel heldere formulering op enkele andere plaatsen in de aanvraag wordt daarmee feitelijk irrelevant voor de ethische afweging. Die afweging is gebaseerd op 15 vaccins/pathogenen en de daarmee geassocieerde aantallen dieren bij vraag 2B van de bijlagen.

De ongeriefpercentages die in het advies worden genoemd zijn afkomstig uit de NTS. De DEC heeft de gewoonte om bij het stellen van vragen de aanvrager er expliciet op te wijzen dat wijziging van de aanvraag consequenties kan hebben voor de inhoud van de NTS. De commissie heeft echter in dit geval verzuimd de percentages in het antwoord op vraag 3.5 van de NTS na te rekenen. Het klopt inderdaad dat van de andere diersoorten 310 dieren (en niet 260) matig ongerief zullen ondergaan. Beperkte verschillen in deze percentages hebben echter geen wezenlijke invloed op de ethische afweging die de commissie gemaakt heeft. Die afweging blijft ongewijzigd.

Hopend u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groet

**5.1 lid2h**



**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 20198906  
**Datum:** dinsdag 21 april 2020 10:49:07

---

Geachte 5.1 lid2h

Op 18-10-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Development and registration/licensing of new vaccines for chicken' met aanvraagnummer AVD 20198906.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op verheldering van de humane eindpunten en enkele kleine aanpassingen in de NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 14-4-2020.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d en artikel 10a1 lid 3 van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan.

Deze vergunning geldt alleen voor de ontwikkeling van vaccins tegen de ziektebeelden beschreven in tabel 1 van het projectvoorstel. Wanneer vaccins tegen andere pathogenen getest moeten worden, dient u hiervoor een wijzigingsverzoek in te dienen.

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. U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden. Ook heeft u aandacht besteed aan punten die volgens u aandacht behoeven. 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 groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

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

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

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





## Format

### Niet-technische samenvatting

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

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling en registratie van nieuwe vaccins tegen ziekteverwekkers van kippen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Vaccin, kip, pluimvee, immuniteit

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>De kip is een belangrijke voedselbron voor de mens, als bron van vlees en eieren. Door te vaccineren tegen de belangrijkste ziekteverwekkers, kunnen kippen gezond gehouden worden met een zo laag mogelijk antibioticagebruik. Daarnaast kunnen vaccinaties op de mens overdraagbare ziektes verminderen.</p> <p>Het doel van dit project is om nieuwe vaccins voor kippen te ontwikkelen en te registreren en bestaande vaccins te verbeteren. De studies worden gedaan volgens de veiligheids- en werkzaamheidseisen die door de overheden gesteld worden voor productregistratie.</p>
---	--



- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Aan het eind van dit project wordt verwacht dat er gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid van kandidaatvaccins voor pluimvee. Daardoor zullen er meerdere pluimveevaccins geregistreerd kunnen worden en beschikbaar komen voor de commerciële pluimveehouderij. Dit zal eraan bijdragen dat pluimveehouders hun kippen in gezonde toestand kunnen houden met een lager antibioticagebruik. Door het ontwikkelen van combinatievaccins of vaccins met een brede en langdurige bescherming zullen kippen beter beschermd kunnen worden tegen ziekteverwekkers met een kleiner aantal vaccinaties. Daarnaast dragen de vaccins bij aan voedselveiligheid en gezondheid van de mens door het bestrijden van zoonosen (ziektes die op de mens over kunnen gaan).
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- In dit project worden met name kippen gebruikt. Enkele levende kandidaatvaccins zullen ook in andere diersoorten getest moeten worden op veiligheid als deze zich hierin zouden kunnen vermenvuldigen. Daarnaast moeten levende genetisch gemodificeerde kandidaatvaccins getest worden op veiligheid in diersoorten waar het vaccin mee in contact kan komen.
- | Diersoort                      | Aantal |
|--------------------------------|--------|
| Kip                            | 22400  |
| Kalkoenen                      | 500    |
| Kwartel                        | 500    |
| Fazant                         | 500    |
| Eenden                         | 500    |
| Knaagdieren (muizen en ratten) | 100    |
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Het ongerief dat de dieren zullen ervaren zal voornamelijk veroorzaakt worden door het toedienen van de vaccinaties en de monsterafnames. Dit kortstondige ongerief wordt geclassificeerd als licht tot matig. Daarnaast zal de effectiviteit van de vaccins gemeten worden door wel- en niet-gevaccineerde dieren bloot te stellen aan de ziekteverwekker. De niet-beschermden dieren kunnen ziektesymptomen ervaren, leidend tot matig tot ernstig ongerief, afhankelijk van de ziekteverwekker.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Voor de kippen geldt:  
 Licht: 13525 (60%)  
 Matig: 7295 (33%)  
 Ernstig: 1580 (7%)
- Voor de andere diersoorten geldt:  
 Licht: 1840 (88%)  
 Matig: 260 (12%)  
 Ernstig: 0
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Een deel van de dieren wordt gedood om onderzoek te kunnen doen in de verschillende weefsels en organen. De overige dieren worden geofferd aan het einde van de studie omdat er geen herbestemming mogelijk is. Dieren die in een eerder stadium ernstig ongerief ervaren, worden geëuthaniseerd.

## 4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**  
 Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven
- De werkzaamheid en veiligheid van vaccins is afhankelijk van de interactie tussen het vaccin en (het immuunsysteem van) het doeldier. Daarom is het in de meeste gevallen niet mogelijk om een proefdiervrij alternatief te gebruiken en eisen de overheden dat kandidaatvaccins in het doeldier



doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

getest worden. Indien er een *in-vitro* test beschikbaar is die correleert met bescherming, zal deze worden gebruikt om een dierproef te vervangen.

**4.2 Vermindering**

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

Voor de meeste studies beschreven in dit project hebben de overheden het doeldier bepaald en een minimumaantal dieren gesteld. In de andere gevallen zal er waar mogelijk een statistische berekening gedaan worden om het minimum benodigde aantal dieren te berekenen of er wordt op basis van ervaring bepaald hoeveel dieren er minimaal nodig zijn om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden.

**4.3 Verfijning**

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

Het testen van de vaccins in de kip wordt verplicht gesteld, omdat dit de meest betrouwbare indicatie van de veiligheid en werkzaamheid van de vaccins geeft. Waar mogelijk zal de werkzaamheid van de vaccins uitgelezen worden aan de hand van bijvoorbeeld serologie in plaats van door de dieren aan de ziekteverwekker bloot te stellen om het ongerief te verminderen.

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

De dieren worden in groepen gehuisvest in geschikte ruimtes met geschikte kooiverrijking. De dieren worden minimaal dagelijks geobserveerd voor de dierenwelzijnscontrole, waardoor het humane eindpunt zo snel mogelijk kan worden toegepast indien nodig. Alle veterinaire handelingen worden uitgevoerd door geschoolde en ervaren medewerkers.

**5 In te vullen door de CCD**

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Inventaris Woo-verzoek W22-02											
			wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	Dossier 20198925	Datum	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	DEC-Advies	21-1-2020				x					
2	Terugkoppeling CCD	11-3-2020				x		x	x	x	
3	NTS	23-7-2019	x					x	x	x	



## 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 **5.1 lid2f** 20198925
2. Titel van het project: Development of animal models for different *Streptococcus suis* serotype infections in pigs and their use for the evaluation of preventive and curative interventions in pigs.
3. Titel van de NTS: Ontwikkeling van *Streptococcus suis* infectiemodellen in varkens en het gebruik van deze modellen voor de evaluatie van interventies
4. Type aanvraag:
  - X nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
  - naam DEC: **5.1 lid2h**
  - telefoonnummer contactpersoon: **5.1 lid2e**
  - E-mailadres contactpersoon: **5.1 lid2h**
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC: 17-10-2019
  - aanvraag compleet: 14-01-2020
  - in vergadering besproken: 21-10-2019
  - anderszins behandeld: schriftelijke ronde 9-12-2019 tot 18-12-2019
  - 14-01-2020 tot 21-01-2020
  - termijnonderbreking(en) (van/tot): 28-10-2019 tot 09-12-2019
  - 18-12-2019 tot 14-01-2020
  - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.
  - aanpassing aanvraag: 14-01-2019
  - advies aan CCD: advies aan CCD en aanvrager gestuurd 21-01-2020
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
  - De aanvraag is afgestemd met de IvD van de aanvrager en heeft de instemming 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
  - n.v.t.
9. Correspondentie met de aanvrager
  - Datum: 28-10-2019
  - Gestelde vragen en opmerkingen betref de volgende onderwerpen



- Welke overwegingen liggen ten grondslag aan de ontwikkeling van een model voor een bepaald serotype?
- Betreft het ook wettelijk vereist onderzoek?
- De wijze waarop het geclaimde wetenschappelijk belang gerealiseerd wordt.
- Criteria en voorwaarden voor herhaling van een experiment.
- Criteria op basis waarvan besloten wordt een bepaalde interventie te testen.
- Precieze aanduiding van de mogelijke herkomst van de dieren.
- Screenen op aanwezigheid van S. suis strains voorafgaand aan transport naar de locatie van het experiment.
- Overwegingen voor inclusie van een "reference intervention group".
- Overwegingen aantal groepen in het design van een experiment.
- Duur van een proef.
- Sterfte als uitkomstparameter en rol van humane eindpunten daarbij.
- Wijze van toediening van de ziekteverwekker.
- Blootstelling aan (omgevings-)stressfactoren (toelichting en onderbouwing).
- Onderbouwing van aantallen dieren en groepsgroottes.
- Omgevingsstressors en al dan niet afwijken van huisvestingsnormen.
- Al dan niet optreden van ernstig ongerief.
- Bijwerkingen en effecten van gebruikte interventies/stoffen.
- Lengte van de NTS.
- Tekstuele bijstellingen (kennelijke verschrijvingen etc.).

Datum antwoord: 09-12-2019

Bovenstaande vragen zijn beantwoord en de antwoorden zijn verwerkt in de aanvraag. Naar aanleiding van de antwoorden en bijstellingen van de aanvraag is per e-mail verzocht de tekst op twee punten te verhelderen en/of aan te passen.

- Datum: 18-12-2019 (e-mail)  
Gestelde vragen en opmerkingen betreffen de volgende onderwerpen
  - Screenen op aanwezigheid van S. suis strains
  - Titel van de NTS vertalen van Engels naar NederlandsDatum antwoord (schriftelijk): 14-01-2020

Alle bovenstaande vragen zijn naar tevredenheid van de commissie beantwoord en alle antwoorden zijn verwerkt in de aanvraag.

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

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

1. *Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.*  
*Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*  
Deze aanvraag betreft dierproeven in de zin der wet en is daarmee vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag
3. *Is de DEC competent om hierover te adviseren?*  
De DEC is competent om hierover te adviseren



4. *Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.*  
Geen van de DEC-leden is betrokken bij het project en derhalve is niemand uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Een van de leden adviseert de instelling in algemene zin met betrekking tot het wettelijk kader en dergelijke.

## 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*).  
De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het doel van dit project is de ontwikkeling van challengemodellen voor enkele S. suis serotypen in varkens om deze modellen vervolgens te gebruiken voor het bepalen van de effectiviteit van interventies tegen deze ziekte.  
S. suis is een bacterie die veel voorkomt bij varkens overal op de wereld en tot ernstige ziekte en sterfte leidt. Er zijn verschillende serotypen van S. suis bekend. Deze zijn in verschillende mate ziekteverwekkend. S. suis serotype 2 en 9 worden het meest gevonden. De symptomen kunnen bestaan uit hersenvliesontsteking, gewrichtsontsteking, bloedvergiftiging en longontsteking. In het algemeen lopen gespeende biggen het meeste risico. De gebruikelijke behandeling is het toedienen van antibiotica en problemen door S. suis behoren tot de belangrijkste redenen voor antibioticagebruik in de varkenshouderij. Voor de ontwikkeling van alternatieve vormen van behandeling is vaak een testfase met levende dieren onder gecontroleerde omstandigheden noodzakelijk.  
Voor dit doel wordt eerst, zodra omstandigheden in, of verzoeken van de sector dat nodig maken, een challengemodel ontwikkeld. Afhankelijk van de informatie en literatuur die al beschikbaar is over het betreffende serotype en challengemodellen, worden studies met hoge doses, dose-finding studies en reproduceerbaarheidsstudies uitgevoerd. In de daarop volgende fase worden met behulp van het ontwikkelde model preventieve en curatieve interventies getest op het effectiviteit.  
  
De gevolgde experimentele strategie is duidelijk en logisch. De vertaling van de doelstellingen naar de experimenten is inzichtelijk en herleidbaar. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren maximaal zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
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 doelcategorieën, "translationeel of toegepast en wettelijk verplicht", sluiten aan bij de hoofddoelstelling.



### **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*).

Dit project kent twee directe (sub)doelen, namelijk het ontwikkelen van een challengemodel voor een bepaald serotype van *S. suis* wanneer daar een concrete vraag naar is en vervolgens het gebruiken van dat model voor het testen van de effectiviteit van curatieve en/of preventieve interventies. Het uiteindelijke doel daarvan is om te komen tot nieuwe behandelingen voor infecties met *S. suis*. Infecties met *S. suis* vormen één van de belangrijkste redenen voor gebruik van antibiotica in de varkenshouderij. Er is dringend behoefte aan alternatieve vormen van behandeling waarvoor bij voorkeur geen antibiotica nodig zijn.

De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie bestaat tussen het directe en het uiteindelijke doel. Het project is erop gericht de directe doelstellingen binnen de looptijd van het project te realiseren. Het is daarnaast aannemelijk dat dit zal leiden tot daadwerkelijk toepassing van interventies in de praktijk. De doelen zijn gerechtvaardigd in de context van dit onderzoeksveld en in het licht van de wens om minder antibiotica te gebruiken in de veehouderij.

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 dit project zijn de proefdieren, de aanvrager, de varkenshouders, de doeldieren en de samenleving:

- Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn licht of matig (en in enkele gevallen ernstig) kan worden aangetast. De ziekteverschijnselen die samenhangen met de infectie leiden naar verwachting tot matig of in incidentele gevallen tot ernstig ongerief. De handelingen aan de dieren in het kader van de experimenten veroorzaken in de meeste geval cumulatief matig ongerief. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier, het ziek maken en de beperking van het natuurlijke gedrag die dat met zich meebrengt. De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.
- Voor de aanvrager is er sprake van een economische activiteit en het project past bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid. De aanvrager verricht het onderzoek in opdracht van of in samenwerking met de sector en andere opdrachtgevers. Ook bouwt de aanvrager in dit onderzoek expertise op met betrekking tot het verloop van en de symptomen bij infecties met verschillende serotypen van *S. suis*.
- Voor varkenshouders is van belang dat er goede middelen beschikbaar komen voor de behandeling van *S. suis* infecties. Daarmee kunnen zij niet alleen economische schade voor zichzelf voorkomen, maar ook veel leed voor de dieren waarvoor zij een zorgplicht hebben.
- De belangrijkste belanghebbenden (ook in kwantitatieve zin) zijn de zeer grote aantallen gehouden varkens. De aandoening, die kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen en sterfte, is weliswaar nog goed te behandelen met antibiotica, maar er is sprake van een toename van resistentie tegen verschillende antibiotica. Ontwikkeling van alternatieve vormen van behandeling is in dat licht in het belang van de dieren.
- Voor de samenleving is het zowel om economische, als om medische redenen van belang dat voorkomen wordt dat de infecties met *S. suis* zich verspreiden onder varkens en met antibiotica behandeld moeten worden. Met name het verschijnsel dat *S. suis* in toenemend mate resistentie ontwikkelt tegen verschillende typen antibiotica is zorgwekkend. Het herhaaldelijk en op grote



schaal inzetten van antibiotica vergroot het risico dat deze resistentieproblematiek toeneemt. Ook voor de humane geneeskunde is het van belang dat de werkzaamheid van antibiotica bij bestrijden van bacteriële infecties zo veel mogelijk behouden blijft.

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.
- De in het project beschreven experimenten bestaan uit het infecteren van varkens met *S. suis*. Het gaat om een bacterie die op veel varkenshouderijen voorkomt. Desalniettemin worden de experimenten uitgevoerd onder omstandigheden waarin verspreiding buiten de instelling is uitgesloten. Gezien deze voorzorgsmaatregelen verwacht de aanvrager geen substantiële milieu effecten.

### **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 aanvrager en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager, een ervaren en gespecialiseerde contractresearchorganisatie, beschikt over uitgebreide ervaring met dit soort experimenten (ook met de ontwikkeling van *S. suis* challenge modellen) en over de daarvoor benodigde faciliteiten. De commissie is ervan overtuigd dat de ervaring en expertise bij de aanvrager ertoe zullen leiden dat de directe doelstelling en de einddoelstelling haalbaar zijn, dat er zorgvuldig met de proefdieren gewerkt zal worden en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.
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*).
- Het project is goed opgezet. De voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak (zie ook C1 en C4). De commissie is van mening dat de doelen haalbaar zijn binnen de aangevraagde looptijd 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*).
- Er is geen sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
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 dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn en conform de eisen voor biologische veiligheid (biocontainment). De aanvrager heeft aangegeven dat het toepassen van (omgevings-)stressoren, zoals voedselbeperking, temperatuurwisselingen en sociale isolatie, noodzakelijke onderdelen zouden kunnen zijn van de challengemodellen. De aanvrager is van opvatting dat het in dat geval experimentele variabelen betreft en dat het niet gaat om een afwijking van de normen voor huisvesting. De DEC heeft kennis genomen van dat standpunt, maar acht het met name van belang dat vast komt te staan dat deze ingrepen noodzakelijk zijn en onderdeel kunnen uitmaken van een goed reproduceerbaar model. Om die reden heeft de DEC daar vragen over gesteld. De aanvrager heeft daarop een aantal minder goed te standaardiseren stressfactoren aangepast of verwijderd en een aanvullende onderbouwing gegeven voor de overige. De DEC is van mening dat daarmee de genoemde ingrepen voldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn.

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. De biotechnische handelingen in dit project, zoals fixeren, inoculeren, bloedafname, swabs, wegen, het toepassen van stressfactoren en euthanasie brengen in de meeste gevallen licht ongerief met zich mee voor de dieren. Voor een aantal van deze handelingen geldt dat herhaaldelijke of langdurige toepassing cumulatief tot maximaal matig ongerief kan leiden. Voor hoeveel dieren dit laatste het geval is valt op dit moment niet goed te voorzien, omdat het bijvoorbeeld afhankelijk is van de vraag wat er nodig is om de infectie met een bepaald serotype te laten aanslaan (route van inoculeren, aard en duur van eventuele stressoren). Bij de dieren die worden geïnfecteerd is, op basis van de reeds bekend pathologie van deze aandoening, matig ongerief te verwachten, waarbij dient te worden opgemerkt dat het voor ca. 50% van de geïnfecteerde dieren nodig zal zijn om ze op basis van een humaan eindpunt uit de proef te halen (teneinde ernstig ongerief te voorkomen). Voor alle dieren geldt dat verwacht mag worden dat maximaal 5% van de dieren uit de proef gehaald zal moeten worden, omdat ernstig ongerief wordt geconstateerd als gevolg van verschijnselen die niet gerelateerd zijn aan de proef (infectie of de experimentele handelingen). De dieren worden regelmatig geobserveerd om de duur van dit laatste zo kort mogelijk te houden. Cumulatief is het daarom de verwachting dat alle dieren in de groepen die geïnfecteerd worden met *S. suis*, minimaal matig ongerief ondergaan (ook als ze een interventie krijgen die werkzaam blijkt te zijn of de infectie niet goed aanslaat). Alleen in de groepen die niet worden geïnfecteerd (door de aanvrager ongebruikelijkerwijs aangeduid als negatieve controle) zal een substantieel deel van de dieren naar verwachting licht ongerief ondergaan.

De commissie is tot de conclusie gekomen dat het ongerief realistisch, onderbouwd en herleidbaar is ingeschat en geclassificeerd.

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik als proefdier en door het feit dat ze worden ziek gemaakt. Bij dat laatste staat het ongerief sterk op de voorgrond, maar de algehele malaise die kenmerkend is voor deze aandoening heeft onvermijdelijk ook invloed op het uiterlijk, gedrag en de zelfredzaamheid van de dieren.



14 juli 2016

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 aanvrager verwacht dat een deel van de dieren als gevolg van de infectie een humaan eindpunt zal bereiken. De commissie meent dat de aanvrager, in de vorm van een tabel met een scoresysteem, adequate, op deze experimenten toegespitste criteria hanteert voor het uit de proef nemen van zieke of verzwakte dieren. Ook is rekening gehouden met het feit dat een klein deel van de pas gespeende biggen uitvalt door verschijnselen die geen relatie hebben met de experimenten. De commissie acht de gehanteerde percentages voor de inschatting daarvan reëel.

### **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*).

Het is zonder experimenten in de levende doeldieren niet mogelijk om definitieve uitspraken te doen over de effectiviteit van interventies gericht op het behandelen of voorkomen van ziekteverschijnselen als gevolg van een infectie met S. suis. De interactie tussen de ziekteverwekker, het varken, de omgevingsfactoren en de toegepaste interventie is in dit stadium van het onderzoek niet *in vitro* na te bootsen. Challenge-modellen in de doeldieren zijn in dit stadium noodzakelijk om de testen te kunnen doen en de data te genereren die nodig en verplicht zijn om interventies te mogen toepassen in de praktijk. Om het onderzoek te kunnen vertalen naar de praktijk is het dus onvermijdelijk deze testen in de doelsoort uit te voeren.

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 proportioneel ten opzichte van de gekozen onderzoeksopzet en de looptijd. 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. De aantallen dieren per groep worden bepaald met een powerberekening. Wanneer een controlegroep van niet geïnfecteerde dieren als enige functie heeft om te laten zien dat de ziekteverschijnselen die zich voordoen samenhangen met de challenge, dan wordt die groep zo klein mogelijk gehouden. Door een groot aantal zaken, zoals de herkomst van de dieren, hun leeftijd en gewicht, maar ook de omstandigheden zo veel mogelijk gelijk te houden wordt de variatie en daarmee ook de grootte van de groepen zo klein mogelijk gehouden. Interventies worden pas getest als er goede gronden zijn om aan te nemen dat ze effectief zullen zijn.

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 verfijning van dierproeven. Voor monsternames wordt gebruik gemaakt van de methode die met de minste belasting voor de dieren de gewenste data oplevert. Handelingen worden zoveel mogelijk gecombineerd om onnodig herhaaldelijk fixeren van de dieren te voorkomen. Alle gebruikelijke maatregelen, zoals groepshuisvesting en omgevingsverrijking, worden toegepast. Bij deze challenge experimenten is het vanuit een oogpunt van verfijning met name van belang dat de aanvrager adequate en zo vroeg mogelijke humane eindpunten hanteert zonder het bereiken van de



doelstellingen van het experiment te verijdelen. De aanvrager hanteert adequate humane eindpunten (zie C13). Verdere verfijning is niet mogelijk.

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 experimenten waarin ziektemodellen worden opgezet die uiteindelijk wellicht ook benut worden in het kader van wettelijk vereist onderzoek aan interventies. Voor een (zeer) groot deel betreft dit project onderzoek dat niet wettelijk vereist is. Voor zover dat wel zo mocht zijn, heeft de aanvrager aangegeven het onderzoek volgens de geldende richtlijnen uit te zullen voeren en geen testen te zullen herhalen (onder andere door voorafgaand aan de proef literatuuronderzoek te doen).

#### **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*).

De aanvrager heeft geen voorkeur voor dieren van een bepaald geslacht, aangezien er van uit mag worden gegaan dat mannelijke en vrouwelijke dieren niet van elkaar verschillen qua gevoeligheid voor een infectie met *S. suis*. Wel is er een voorkeur om per experiment dieren van één bepaald geslacht te gebruiken, omdat mannelijke en vrouwelijke dieren van elkaar verschillen qua groeisnelheid. De commissie ziet overigens geen reden om aan te nemen dat in deze specifieke situatie het gebruiken van dieren van maar één van beide geslachten zal leiden tot een fokoverschot en het ongebruikt afvoeren van dieren van het andere geslacht.

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 worden in het kader van het project gedood teneinde ze te kunnen onderzoeken op afwijkingen aan weefsels en organen, hetgeen een essentieel onderdeel is van de proef. De dieren worden gedood met een dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van de richtlijn.

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.

Er worden in het kader van de experimenten in deze aanvraag geen varkens gedood om niet-wetenschappelijke redenen.

#### **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.

## D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).  
Rechtvaardigt het belang van het opzetten van challengemodellen voor S. suis en het testen van de effectiviteit van mogelijke (preventieve) interventies in die modellen, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren?
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*).

Het welzijn van de proefdieren wordt licht of matig en in enkele gevallen ernstig (maximaal 5% van de dieren) aangetast. De experimentele handelingen veroorzaken op zichzelf licht en in sommige gevallen matig ongerief. De ziekteverschijnselen die samenhangen met de infectie met S. suis leiden naar verwachting tot matig ongerief, met dien verstande dat ca. 50% van de dieren die ziek worden uit de proef zullen moeten worden genomen om te voorkomen dat het ongerief ernstig wordt. Aan het eind van de experimenten worden de dieren gedood voor analyse. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier, het ziek maken en de daarmee gepaard gaande beperking van hun natuurlijke gedrag, en de aantasting van het uiterlijk en de zelfredzaamheid. Het belang van de proefdieren om gevrijwaard te blijven van deze aantasting van hun welzijn en integriteit, is groot.

Voor de aanvrager is er sprake van een economische activiteit en het project past bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid. De aanvrager verricht de proeven in opdracht. Het commerciële belang van de aanvrager is vanuit ethisch gezichtspunt niet bezwaarlijk en staat bij deze experimenten ook niet voorop. De aanvrager zal het in dit geval vooral van belang achten te handelen in overeenstemming met de missie van de instelling. Voor de afweging legt dit niet of nauwelijks gewicht in de schaal.

Voor varkenshouders is van belang dat er goede middelen beschikbaar komen voor de behandeling van S. suis infecties. Daarmee kunnen zij niet alleen economische schade voor zichzelf voorkomen, maar ook veel leed voor de dieren waarvoor zij een zorgplicht hebben. De commissie kent een substantieel gewicht toe aan de belangen van de varkenshouders.

De belangrijkste belanghebbenden (ook in kwantitatieve zin) zijn de zeer grote aantallen gehouden varkens. De aandoening, die kan leiden tot ernstige ziekteverschijnselen en sterfte, is weliswaar nog goed te behandelen met antibiotica, maar er is sprake van een toename van resistentie tegen verschillende antibiotica. Ontwikkeling van alternatieve vormen van behandeling en preventie is in dat licht ook in het belang van de dieren. Naar de mening van de commissie kan gesteld worden dat het belang voor de doeldieren groot is.



Voor de samenleving is het zowel om economische, als om medische redenen van belang dat voorkomen wordt dat de infecties met *S. suis* zich verspreiden onder varkens en met antibiotica behandeld moeten worden. Met name het verschijnsel dat *S. suis* in toenemende mate resistentie ontwikkelt tegen verschillende typen antibiotica is zorgwekkend. Het herhaaldelijk en op grote schaal inzetten van antibiotica vergroot het risico dat deze resistentieproblematiek toeneemt. Ook voor de humane geneeskunde is het van belang dat de werkzaamheid van antibiotica bij bestrijden van bacteriële infecties zo veel mogelijk behouden blijft. Om deze redenen is de DEC van mening dat ook voor de samenleving het belang van onderzoek naar mogelijkheden om *S. suis* infecties bij varkens te behandelen met andere middelen dan antibiotica, zeer groot is. De doelstellingen van dit project passen binnen het streven naar een duurzamere veehouderij.

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 de kwaliteit van het werk en de kennis en kunde van de aanvrager, van het belang van de doelstellingen van het project, namelijk het opzetten van challengemodellen voor *S. suis* en het testen van de effectiviteit van mogelijke interventies in die modellen, teneinde te komen tot nieuwe vormen van behandeling en preventie waarvoor geen antibiotica nodig zijn.

De commissie is van mening dat het belang van de doelstellingen voor met name de doeldieren, de varkenshouders en de samenleving, voldoende zwaar wegen om het schaden van de belangen van de proefdieren in de vorm van de aantasting van hun integriteit en een matige (en in sommige gevallen ernstige) aantasting van het welzijn te rechtvaardigen.

De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, dat er geen sprake is van conflicterende wet- en regelgeving die uitvoering van de proeven in de weg zou staan, en dat binnen de looptijd van het project de gekozen strategie en de experimentele aanpak kunnen leiden tot het realiseren van de directe doelstellingen, namelijk het ontwikkelen van challenge modellen en het testen van interventies. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er voor de voorgestelde dierproeven geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel op dit moment niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het belang van de doelstellingen de aantasting van de integriteit en de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van lichte, dan wel matige (en in een klein deel van de gevallen ernstige) ziekte en pijn, rechtvaardigt.

## E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

X Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van



14 juli 2016

het project een beoordeling achteraf aan te leveren aan de CCD die is afgestemd met de IVD.

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 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*).  
Er zijn geen knelpunten of dilemma's geconstateerd - zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.



Van: info@zbo-ccd.nl  
Aan: 5.1 lid2h  
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AV 5.1 lid2h 20198925  
Datum: woensdag 11 maart 2020 13:13:02

2

Geachte 5.1 lid2h

Op 18-10-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Development of animal models for different Streptococcus suis serotype infections in pig' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20198925.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op aanpassingen in de NTS en het toevoegen van informatie met betrekking tot de uitvoering van het project ten behoeve van de (intensieve) veehouderij.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 2-3-2020.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d en artikel 10a1 lid 3 van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan.

Als het gaat om dierproeven ten behoeve van de veehouderij, acht de CCD het van belang dat de dierproeven een directe bijdrage leveren aan het verbeteren van welzijn en gezondheid van de doeldieren of dat het project bijdraagt aan andere aspecten van verduurzaming van de veehouderij. De CCD vindt het daarnaast van belang dat aanvragen niet enkel gericht zijn op symptoombestrijding, omdat deze problematiek vaak ook verminderd kan worden door aanpassing van het huidige veehouderij systeem. Op 14-11-2019 is het uitvoeringsbeleid vergunningsaanvragen veehouderij op de website van de CCD gepubliceerd. De CCD is van mening dat in het DEC-advies onvoldoende het veehouderij dilemma wordt benoemd. De commissie beschouwt dit als ernstige omissie in de ethische afweging. Het valt de CCD op dat er over een groot aantal onderwerpen vragen zijn gesteld in diverse vragenrondes. Hiermee lijkt het alsof u te veel buiten uw rol als adviseur van de CCD treedt. Dit brengt uw onafhankelijke positie in de beoordeling van een aanvraag in gevaar. De CCD wil u meegeven dat wanneer er te veel onduidelijkheden zijn over diverse onderdelen in de aanvraag, de DEC de CCD dient te adviseren dat de aanvraag niet toetsbaar is.

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

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

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

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





## Format

### Niet-technische samenvatting

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

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van Streptococcus suis infectiemodellen in varkens en het gebruik van deze modellen voor de evaluatie van interventies
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Varkens, S. suis, challenge model, interventies, preventie

## 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

## 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>De aanvragende organisatie heeft als primair doel het verbeteren van diergezondheid en dierwelzijn.</p> <p>S. suis is een bacterie die veel voorkomt bij varkens overal op de wereld. S. suis geeft ernstige ziekte en sterfte en daardoor ook economische verliezen op de getroffen boerderijen. Er zijn verschillende serotypen van S. suis bekend en binnen die serotypen verschillende stammen. Deze zijn in verschillende mate ziekteverwekkend. S. suis serotype 2 en 9 worden het meest gevonden. De symptomen kunnen bestaan uit hersenvliesontsteking, gewrichtsontsteking, bloedvergiftiging en longontsteking. In het algemeen lopen gespeende biggen het meeste risico. De gebruikelijke behandeling is het toedienen van antibiotica en problemen door S. suis behoren tot de belangrijkste redenen voor antibioticagebruik in de varkenshouderij.</p>
---	--



Er is grote druk van overheden en samenleving om antibioticagebruik te verminderen en te zoeken naar alternatieven. Voor de ontwikkeling daarvan is vaak een testfase met levende dieren onder gecontroleerde omstandigheden noodzakelijk.

Om goed inzicht in het ziekteverloop te verkrijgen en om het effect van interventies in het doeldier (varken) te onderzoeken, kan gebruik van diermodellen nodig zijn. In een diermodel krijgt een dier de *S. suis* bacterie toegediend om ziek te worden. Dit gebeurt onder streng gecontroleerde omstandigheden. Vervolgens wordt een interventie toegepast om te bepalen of die leidt tot verbetering.

Het doel van dit project is de ontwikkeling van diermodellen voor enkele *S. suis* serotypen in varkens en vervolgens het gebruik van deze diermodellen om de effectiviteit van interventies tegen deze ziekte te bepalen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Opbrengsten uit dit project zijn:

Nieuwe interventies om *S. suis* ziekte bij varkens te voorkomen of te genezen, waardoor de gezondheid en het welzijn van de varkens verder verbeterd wordt en het gebruik van antibiotica vermindert.

Door het ontwikkelen van de diermodellen, ontstaat meer inzicht in het ziekteverloop van *S. suis*. Dit draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe interventies/preventieve maatregelen, diagnostische hulpmiddelen en monitoringsprogramma's ter bestrijding van ziekte door *S. suis*.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Het gaat om gespeende biggen. Maximaal 440 dieren in 5 jaar, namelijk maximaal 44 dieren per studie en 2 studies per jaar.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het ongerief dat de varkens naar verwachting zullen ondervinden wordt voor het grootste deel veroorzaakt door de bacteriën die het dier ziek maken. Als gevolg hiervan kan het dier de verschijnselen gaan vertonen zoals weergegeven in 3.1. Ook door de handelingen, zoals bijvoorbeeld vastpakken, inoculeren, temperaturen, wegen, behandelen en monsternamen kunnen de dieren ongerief ervaren. Als er verschijnselen zijn, zal euthanasie worden verricht voordat het humane eindpunt is bereikt. Hierdoor wordt het optreden van ernstig ongerief voorkomen. Over het geheel gerekend zal de cumulatieve mate van ongerief matig zijn.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De maximale cumulatieve ernst van het verwachte ongerief verschilt per proefgroep.

- Negatieve controlegroep: 95% van de dieren licht tot matig ongerief. 5% van de dieren kan ernstig ongerief ervaren als gevolg van onbedoelde en niet te voorzien omstandigheden
- Positieve controlegroep: 50% van de dieren licht tot matig ongerief. Als gevolg van ziekte kan 45 % van de dieren matig, en 5% ernstig ongerief ervaren en het humane eindpunt bereiken.
- Interventiegroepen: 50% van de dieren licht tot matig ongerief. Als gevolg van ziekte kan 46 % van de dieren matig, en 4% ernstig ongerief ervaren en het humane eindpunt bereiken.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Aan het einde van de proef worden de dieren gedood, om onderzoek van organen mogelijk te maken.





## 4 Drie V's

### 4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Het varken is het doeldier van de te onderzoeken interventies. Het verloop van de ziekte door deze bacteriën bij het varken verschilt van dat bij andere dieren en ook het effect van interventies kan anders zijn. Daarom is het gebruik van varkens in deze studie noodzakelijk en is vervanging door lagere diercategorieën of een diervrij alternatief niet mogelijk.

### 4.2 Vermindering

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

- Er wordt een statistisch model gebruikt om de benodigde steekproefomvang te berekenen.
- De natuurlijke variatie in de uitkomsten wordt beperkt door de dieren en de omstandigheden zo homogeen mogelijk te houden.
- Het individuele dier fungeert als statistische eenheid, wat betekent dat aanzienlijk minder proefdieren worden gebruikt om verschillen tussen testgroepen aan te tonen dan bij de groep als statistische eenheid.
- Idealiter worden de effecten van de interventies vergeleken met een controlegroep die wel de *S. suis*-bacterie maar geen interventie ontvangt. Er wordt verwacht dat het verschil tussen die groepen groter is dan tussen een referentie en een interventiegroep. Daardoor zijn minder dieren nodig.
- Er worden alleen behandelingen getest waarvan verwacht wordt dat ze effectief kunnen zijn.

### 4.3 Verfijning

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

- Er wordt gekozen voor varkens van ongeveer 5-6 weken oud. Deze dieren hebben de meest kwetsbare periode net na het spenen achter de rug. Bij deze keuze worden mildere klinische symptomen verwacht dan bij het gebruik van jongere en kwetsbaardere dieren. Ten opzichte van oudere varkens heeft deze leeftijd het voordeel dat ze dan makkelijker te hanteren zijn, zodat de tijdsduur van hanteren en ongerief voor het dier minimaal zijn. En 5- 6 weken leeftijd is de leeftijd waarbij *S. suis* infectie relevant is

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

- Alleen bevoegd en bekwaam personeel is betrokken bij de dieren.
- Er worden alleen interventies onderzocht waarvan zeer waarschijnlijk is dat ze veilig zijn voor het doeldier.
- De dieren wordt dagelijks geobserveerd en behandeld als dit nodig is.
- Er wordt zo veel als mogelijk gebruik gemaakt van 'snelle' thermometers en weegschalen zodat de dieren zo kort mogelijk hoeven te worden gehanteerd.
- Indien mogelijk, worden bemonsteringsmethoden gebruikt waarbij geen dieren hoeven te worden gehanteerd en waarbij de dieren hun natuurlijke gedrag vertonen.
- Indien mogelijk, worden bemonsteringen en metingen aan het dier gecombineerd.
- Wanneer het waarschijnlijk is dat een dier het humane eindpunt zal bereiken, wordt het dier geëuthanaseerd.



---

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen







## 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 **5.1 lid 2f** 20198944
2. Titel van het project: The influence of Alzheimer's disease on the neuronal mechanisms of episodic memory.
3. Titel van de NTS: De invloed van de ziekte van Alzheimer op de hersenen en het autobiografisch geheugen
4. Type aanvraag:  
X nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
  - naam DEC: **5.1 lid 2h**
  - telefoonnummer contactpersoon: **5.1 lid 2e**
  - E-mailadres contactpersoon: **5.1 lid 2h**
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC: 28-10-2019 (verzoek advies CCD 01-11-2019)
  - aanvraag compleet: 21-09-2020
  - in vergadering besproken: 04-11-2019 en 13-07-2020
  - anderszins behandeld: schriftelijke ronde per e-mail: nvt
  - termijnonderbreking(en) (van/tot):
    - van 08-11-2019 tot 06-07-2020
    - NB. De indiener heeft aangegeven dat door ziekte van de betrokken onderzoeker de reactie enige tijd op zich zou laten wachten van 15-07-2020 tot 21-09-2020
  - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.
  - aanpassing aanvraag: 06-07-2020 en 21-09-2020
  - advies aan CCD: aan CCD en aanvrager gestuurd 26-09-2020
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.  
De aanvraag is afgestemd met de IvD van de aanvrager en heeft de instemming 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
  - n.v.t.
9. Correspondentie met de aanvrager
  - Datum vragen: 08-11-2019



14 juli 2016

- Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen:
  - Nadere toelichting/beschrijving van model
  - Stand van zaken in onderzoeksveld
  - Beschrijving nadere precisering, positionering en samenhang tussen de verschillende doelstellingen
  - Overlap in antwoorden op vragen 3.4
  - Nadere toelichting en onderbouwing van experimentele strategie (inclusief schema)
  - Beschrijving van de gedragstesten
  - Beschrijving/onderbouwing/gevolgen van de voerdeprivatie (inclusief de vergelijkbaarheid tussen de resultaten van experimenten met en experimenten zonder voerdeprivatie)
  - Ongeriefconsequenties voerdeprivaties
  - Consequenties van gebruik verschillende type elektroden binnen 1 experiment
  - Nadere toelichting op de stimulatie experimenten
  - Nadere toelichting op de tracer injecties
  - Berekening aantal dieren
  - Nadere onderbouwing ongerief consequenties van individuele huisvesting, experimentele handelingen, gedragstesten, veroudering, 'Alzheimer' verschijnselen
  - Aansluiting NTS bij beschrijving in project aanvraag
  - Tekstuele aanpassingen
- Datum antwoord: 06-07-2020
- Datum vragen: 15-07-2020
- Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen:
  - Verwerking van de antwoorden in de bijgestelde projectaanvraag
  - Doelstelling trainen van handelingen opnemen
  - Nadere toelichting en onderbouwing van experimentele strategie (inclusief schema)
  - Nadere toelichting fase shifts
  - Toelichting ongerief consequenties van verschillende vormen van individuele huisvesting. Is er ook sprake van verschijnselen zoals beschreven bij solitaire huisvesting?
  - Berekening aantal dieren (toelichting aantal dieren dat uitvalt)
  - Humane eindpunten toespitsen op verouderende dieren
  - Aansluiting NTS bij beschrijving in project aanvraag
  - Tekstuele aanpassingen
- Datum antwoord: 21-09-2020

Alle vragen zijn naar tevredenheid van de commissie beantwoord en verwerkt in de aanvraag.

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

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

1. *Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is. Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*  
Deze aanvraag betreft dierproeven in de zin der wet en is daarmee vergunningplichtig



2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. *Is de DEC competent om hierover te adviseren?*  
De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. *Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.*  
Geen van de DEC-leden is betrokken bij de instelling of het project.

## 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*).  
Een afname van het vermogen tot patroonherkenning, degeneratie in de hippocampus en een verstoord slaappatroon zijn vroege indicatoren voor de ziekte van Alzheimer.  
Deze aanvraag betreft fundamenteel wetenschappelijk onderzoek naar het optreden van deze processen en het neuronale substraat hiervan in een ratten model waarin twee gemuteerde humane genen zijn ingebracht. Deze mutaties worden vaak gevonden in patiënten met vroege verschijnselen van een familiale vorm van de ziekte van Alzheimer.  
Het onderzoek richt zich op het identificeren en vervolgen in de tijd van veranderingen in het vermogen om vergelijkbare herinneringen op te slaan (=autobiografisch geheugen) en de veranderingen in het consolideren/opnieuw afspelen van de hiervoor noodzakelijke geheugen linten tijdens slaap.  
De geheugen veranderingen worden onderzocht in specifiek hierop gerichte gedragstaken. Bij een deel van de dieren worden elektroden geplaatst in met name de hippocampus voor onderzoek naar het neuronale substraat van deze geheugen veranderingen in periodes van rust en slaap en de analyse van de veranderingen in slaappatronen tijdens veroudering.  
Er zijn 4 directe doelen beschreven die logisch vertaald zijn in 4 type experimenten. De samenhang tussen de doelen is voldoende onderbouwd. De meetparameters sluiten logisch aan bij de doelstellingen. In alle experimenten worden de resultaten met transgene en wildtype ratten met elkaar vergeleken.  
De indiener heeft jarenlange ervaring met wetenschappelijk onderzoek met de voorgestelde gedragstesten, de multi-area afleidingen van neuronale activiteit in knaagdier hersenen en het neurodegeneratieve rattenmodel.  
De gevolgde experimentele strategie is duidelijk, logisch en onderbouwd. De vertaling van de doelstellingen naar de experimenten is inzichtelijk en herleidbaar. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag voldoende samenhang heeft en toetsbaar is.
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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.



14 juli 2016

3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Neven doelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.

De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie "translationeel of toegepast onderzoek" sluit aan bij de hoofddoelstelling.

### **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*).

De directe doelen van dit project zijn het bepalen van de impact van de 'Alzheimer mutaties' op :

1. het vermogen onderscheid te maken tussen vergelijkbare stimuli
2. de activiteit in de neuronale netwerken in de hippocampus
3. de consolidatie van eerdere geheugen ervaringen tijdens slaap
4. de veranderingen in slaap/waak ritme en de neuronale processen die daaraan ten grondslag liggen

In alle gevallen worden deze metingen uitgevoerd op verschillende leeftijden (in een aantal gevallen tot een leeftijd van 2 jaar).

Het uiteindelijke doel is inzicht te krijgen in (de veranderingen in) het neurale substraat dat betrokken is bij geheugen processen en de consolidatie daarvan en het identificeren van vroege bio-markers voor de ziekte van Alzheimer. Deze kennis zou uiteindelijk gebruikt kunnen worden voor onderzoek naar gerichte therapeutische interventies.

De onderzoeksgroep heeft veel ervaring met dit type onderzoek, het uitvoeren van de benodigde procedures (gedragstesten, chronische afleidingen, stimulaties, analyses) en de gebruikte model.

De DEC is van mening dat er binnen dit project een directe relatie is 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 bij de uitvoering van de in deze projectaanvraag beschreven experimenten zijn de proefdieren, de wetenschap, de patiënten, de maatschappij, de onderzoekers en de instelling.

Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen door de huisvesting in een proefdierlaboratorium en vooral gedurende de individueel huisvesting in de periode dat ze uitgerust zijn met een chronische headpost, beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en periodes met voedsel restricties ondergaan. Gedurende de proeven is er bij alle dieren sprake van aantasting van welzijn. Uiteindelijk zullen alle dieren in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven.

Het betreft primair fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Het is de verwachting dat het onderzoek naast inzicht in het functioneren van normale en aangetaste hersenen ook bio markers voor de eerste verschijnselen van de ziekte van Alzheimer zal opleveren.

De ziekte van Alzheimer heeft een grote impact op de betreffende patiënten maar ook op hun directe omgeving en uiteindelijk de maatschappij. Uiteindelijk zouden deze bio markers targets kunnen zijn voor de ontwikkeling van therapieën voor de ziekte van Alzheimer waarmee de ziektelast voor patiënten en de maatschappij zou



kunnen worden verlicht.

Voor de onderzoekers en de aanvragende instantie 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. Carrière mogelijkheden en status kunnen door de onderzoeker zelf van belang geacht worden, maar dienen 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).

Voor de instelling is het van belang om financiële middelen te verkrijgen voor dit soort onderzoek.

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.

De aanvrager verwacht geen substantiële milieu effecten. De commissie ziet, gezien de aard van de experimenten, geen reden om aan te nemen dat die zich toch zullen voordoen.

### **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 zijn voldoende gewaarborgd. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. Er is binnen de instelling een jarenlange ervaring met het uitvoeren van dierexperimenteel hersen- en gedragsonderzoek. De DEC concludeert dat de aanvragers beschikken over voldoende kennis en kunde om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van de voorgestelde dierproeven.

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 directe doelstellingen van het project zijn realistisch en zijn vertaald in een experimentele opzet met logisch op elkaar aansluitende en elkaar aanvullende experimenten. Deze onderzoekstrategie sluit ook aan bij het uiteindelijke doel. De indieners hebben veel ervaring in dit onderzoeksveld. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, en dat de strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de beschreven doelstellingen. De commissie is daardoor overtuigd van het belang van het voorgestelde onderzoek met de voorgestelde modellen.

### **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*).

Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c lid 3)

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.

Voorafgaand aan de experimenten worden de dieren gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. Tijdens de experimenten waarbij de dieren uitgerust zijn met een chronische headpost zullen ze individueel gehuisvest worden gedurende maximaal 12 weken. In de experimenten waarbij de dieren voorzien zijn van een kleine implant is er alleen sprake van individuele huisvesting gedurende de weken dat er ook werkelijk afgeleid wordt (maximaal 18 weken in een periode van 2 jaar).

Tijdens de meetperiodes worden de dieren paarsgewijs gehuisvest in een kooi waarin ze gescheiden zijn door een tussenwand. De commissie is van mening dat de gebruikte terminologie 'solitary housing' een verkeerde indruk wekt. 'Individual housing' zou een betere term zijn. De indieners hebben ook aangegeven dat aangetoond is dat in ratten die langdurig onder deze omstandigheden gehuisvest zijn de niveaus van stress hormonen niet veranderd zijn (dit in tegenstelling tot die in echt solitair gehuisveste dieren).

Deze afwijkende huisvestingsomstandigheden zijn voldoende onderbouwd. De ongerief consequenties zijn realistisch ingeschat en voldoende onderbouwd.

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*).

Alle implantaties van de elektroden arrays worden uitgevoerd onder algehele anesthesie en adequate perioperatieve pijnbestrijding.

Binnen de duur van de experimenten (maximum 2 jaar) wordt geen ongerief verwacht ten gevolge van het 'Alzheimer genotype' en zullen de dieren niet (of nauwelijks) geconfronteerd worden met ouderdomsverschijnselen gepaard gaande met additioneel ongerief. Mocht dit wel optreden dan wordt dit beschouwd als een humaan eindpunt.

De pretraining en de gedragsexperimenten zullen resulteren in maximaal licht ongerief. Dit te meer omdat de dieren vooraf aan de experimenten een fase shift doormaken en de gedragstesten dus uitgevoerd worden in hun actieve periode. Het aansluiten en het inbrengen van de elektrodes resulteert aanvankelijk in matig ongerief (stress). De dieren wennen hier snel aan. Het ontkoppelen gaat gepaard met gering ongerief.

Het ongerief bij de dieren die alleen gedragsexperimenten ondergaan wordt ingeschat als licht. Het onder volledige anesthesie plaatsen van een hersen



electroden en een implantaat wordt geclassificeerd als matig. Het ongerief in het 2 jaar lopende experiment is door de combinatie van de langdurige periode van individuele huisvesting (zie C10) en de herhaalde periodes met neuronale afleidingen, gecombineerd met het risico op ouderdomsverschijnselen ook ingeschat als matig. Cumulatief zijn deze experimenten ook ingeschat op matig ongerief.

Door de intensieve dagelijkse monitoring en het strikt hanteren van de aangegeven humane eindpunten zal in alle gevallen het optreden van ernstig ongerief worden voorkomen.

Het ongerief bij de 15 trainingsdieren is minimaal.

De commissie acht de ongeriefinschattingen realistisch en voldoende onderbouwd.

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik, de genetische modificatie, de door de huisvesting beperking van hun natuurlijk gedrag (binnen en buiten meetperiodes), en omdat ze in het kader van het experiment worden gedood.

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*).

Er zijn humane eindpunten beschreven gerelateerd aan de experimenten en handelingen en aan het feit dat de dieren (met name in het 2 jaars experiment) geconfronteerd kunnen worden met ouderdomsverschijnselen die mogelijk gepaard gaan met additioneel ongerief. Door de intensieve monitoring (in de meeste gevallen ook al onderdeel van het experiment), of door een dier uit experiment te halen door de toepassing van de humane eindpunten wordt in alle gevallen ernstig ongerief voorkomen.

Door de uitgebreide ervaring van de indiener met dit soort experimenten lijkt dit een haalbare strategie.

### 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*).

Er zijn geen ex vivo of in-silico experimenten mogelijk die de complexe processen van het uitvoeren van gedragstaken, geheugen opbouwen en consolideren in een levend intact dier kunnen modelleren.

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*).

In alle experimenten zijn twee experimentele groepen (transgene 'alzheimer' en wildtype ratten). De groepsgroottes zijn voor alle experimenten statistisch onderbouwd.

Voor de gedragsexperimenten wordt rekening gehouden met een uitval van 20%. Dit zijn dieren die de gedragstaak niet leren. De keuze voor de verschillende



tijdstippen voor de gedragsexperimenten is op basis van literatuurgegevens onderbouwd.

Voor de gecombineerde gedrag/afleiding-experimenten wordt op basis van eerdere ervaring rekening gehouden dat 1/3 van de dieren onvoldoende zal presteren in de gedragstaak en dat 50% van de implantaties van de microelectroden drives uiteindelijk suboptimaal zal presteren.

Bij de langdurige analyse van het slaapwaakritme wordt rekening gehouden met uitval van de elektroden en verlies van de headstage en met uitval ten gevolge van verouderingsverschijnselen (gezamenlijk ~12% uitval).

Het aantal trainingsdieren is gebaseerd op twee nieuwe medewerkers in de komende 5 jaar.

De commissie acht de aantallen dieren in de verschillende experimenten realistisch en voldoende onderbouwd en proportioneel ten opzichte van de gekozen onderzoeksopzet en de aangevraagde looptijd.

De onderzoekers hanteren een goede strategie om ervoor te zorgen dat er met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog wetenschappelijk betrouwbare en klinisch verantwoorde resultaten kunnen worden verkregen.

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*).

De uitvoering van de in dit project beschreven experimenten is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. Er zijn geen niet-invasieve methoden beschikbaar met een spatiale en temporele resolutie waarmee de activiteit van individuele neuronen en neuronale netwerken in bijvoorbeeld de hippocampus in een wakker dier kan worden gemeten. De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven proefopzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.

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.

#### **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*).

Aangetoond is dat hormonale veranderingen (bijv. de cyclus) van invloed zijn op het uitvoeren van de gebruikte gedragstaken en de activiteit in de hippocampus. Om de variabiliteit tussen en binnen groepen zo veel mogelijk te reduceren zullen er in alle experimenten alleen mannelijke dieren worden gebruikt. In de oefenperiode zal er gebruik gemaakt worden van vrouwelijke ratten. De commissie acht de keuze voor mannelijke dieren, in de context van het gebruik van zo min mogelijk experimentele dieren en de aansluiting bij ander onderzoek, voldoende onderbouwd.

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



14 juli 2016

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 worden in het kader van de experimenten gedood voor de analyse van bio markers en de histologische verificatie van de elektroden locaties in het brein. In het kader van de vraagstellingen en te onderzoeken parameters is dit logisch. De dieren worden gedood met een dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van de richtlijn.

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.

Er worden in deze aanvraag geen niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren gedood om niet-wetenschappelijke redenen.

#### **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.

### **D. Ethische afweging**

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).

Rechtvaardigt onderzoek naar de invloed van genetische modificaties die bij mensen geassocieerd zijn met de ziekte van Alzheimer op het uitvoeren van geheugen gestuurde gedragstaken, de daarop volgende replay/consolidatie hiervan en de analyse van temporele veranderingen in het slaappatroon, het gebruik van 155 ratten (en 15 trainingsdieren), de aantasting van hun integriteit en het ongerief dat de dieren daarbij wordt aangedaan en is daarbij 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*).

Bij 96 dieren (56%) zal sprake zijn van gering ongerief als gevolg van het uitvoeren van gedragstaken, bij 59 dieren (35%) is er sprake van matig ongerief (plaatsen elektroden in combinatie met gedrag of plaatsen elektroden in combinatie met individuele huisvesting en herhaalde gedragstaken en afleidingen gedurende 2 jaar). Bij de 15 oefendieren (9%) is sprake van terminaal ongerief.

De doelstellingen kunnen niet zonder het gebruik van dieren behaald worden. De onderzoekers hebben alle maatregelen en voorzorgen genomen om onnodig lijden van de dieren te voorkomen en het aantal dieren te beperken.

Bij alle dieren is sprake van een aantasting van hun integriteit.



De ziekte van Alzheimer is een ernstige neurodegeneratieve ziekte die vooral veel ouderen treft en waarbij geleidelijk grote schade toegebracht wordt aan de hersenen en hersenfuncties. Het betreft met name die functies die de persoonlijkheid raken en belangrijke processen als welbevinden, geheugen en zelfredzaamheid. Dit degeneratie proces is op dit moment onomkeerbaar en patiënten eindigen uiteindelijk meestal in een verpleeginrichting. Neurodegeneratieve ziekten zijn naast zeer ingrijpend voor de patiënt ook een grote belasting voor de naaste betrokkenen en de maatschappij. Wetenschappelijk is onderzoek naar het neurale substraat van geheugen en geheugen replay/consolidatie en slaappatronen van belang omdat dit inzicht geeft in het functioneren van de hersenen en in het verloop hiervan tijdens ziekte en veroudering. Deze kennis zou uiteindelijk mogelijk als startpunt kunnen dienen voor het ontwikkelen van therapeutische strategieën gericht op het herstel of voorkomen van verlies van hersenfuncties.

Voor de onderzoekers geldt dat het publiceren van belangrijke nieuwe wetenschappelijke en klinische inzichten resulteert in een goede wetenschappelijke en klinische reputatie, wat vaak de sleutel is voor het verkrijgen van nieuwe onderzoeksmiddelen en -mogelijkheden. Carrière mogelijkheden en status kunnen door de onderzoeker zelf van belang geacht worden, maar dienen 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 wetenschappelijke en maatschappelijke doelen dient (kennis, gezondheid).

De commissie acht het belang van dit onderzoek substantieel.

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 doelstelling: het identificeren van de neuronale processen tijdens het uitvoeren van gedrag gestuurde geheugentaken, van de replay/consolidatie hiervan en van de veranderingen in slaappatroon gedurende veroudering in een ratten model voor de ziekte van Alzheimer. Het uiteindelijk doel is kennis over de veranderingen in de hersenen tijdens veroudering onder normale en pathologische omstandigheden. Deze kennis zou gebruikt kunnen worden bij het zoeken naar behandelstrategieën voor neurodegeneratieve stapelingsziekten. en daarmee de kwaliteit van leven te verbeteren voor de grote groep patiënten die op dit moment geconfronteerd worden met de ernstige gevolgen van dit soort ziektes.

De doelstellingen vertegenwoordigen een substantieel belang voor het onderzoeksveld, de betreffende patiënten en de maatschappij. De DEC is overtuigd van de kwaliteit van het onderzoek en de uitvoering hiervan.

Zij is van mening dat het project goed is opgezet, en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstellingen binnen de looptijd 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



14 juli 2016

voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten zullen ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van mening dat aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent de 3 V's en de kwaliteit van het onderzoek is voldaan en dat het hierboven genoemde belang voor de betreffende patiënten en de samenleving als geheel het schaden van de belangen van de proefdieren (om gevrijwaard te blijven van een aantasting van welzijn en integriteit) rechtvaardigt.

## **E. Advies**

### **1. Advies aan de CCD**

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden:

Geen voorwaarden.

### **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, specificieer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de 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*).**

Er zijn geen knelpunten of dilemma's geconstateerd - zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.



**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 0198944  
**Datum:** maandag 5 juli 2021 17:01:50

---

Geachte 5.1 lid2h,

Op 01-11-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'The influence of Alzheimer's disease on the neuronal mechanisms of episodic memory.' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20198944.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op de NTS, de looptijd en de verzorging van de dieren.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 3-11-2020.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het 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 groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

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





## Format

### Niet-technische samenvatting

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

### 1 Algemene gegevens

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project    | De invloed van de ziekte van Alzheimer op de hersenen en het autobiografisch geheugen. |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Geheugen, gedrag, hersenactiviteit, slaap, ziektemodel                                 |

### 2 Categorie van het project

- |  |   |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.     | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek  |
| <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek  |
|  | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie   |
|  | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid                             |
|  | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort   |
|  | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding   |
|  | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek   |
|  | <input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |

### 3 Projectbeschrijving

- |   |   |
|---|---|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>Het vermogen om te leren, informatie op te slaan en ons dit later te herinneren is fundamenteel aan het leven, omdat we voortdurend beslissingen nemen en ons gedrag aanpassen op basis van voorgaande ervaringen. Ziektebeelden waarbij het geheugen is aangetast, zoals Alzheimer's dementie, treffen miljoenen mensen wereldwijd en hebben een grote emotionele en sociaal-economische impact.</p> <p>Een belangrijk symptoom van de ziekte van Alzheimer is een verstoord autobiografisch geheugen, dat is het vermogen om een herinnering van een gebeurtenis in het eigen leven op te slaan en later weer te herinneren. Het niet correct kunnen herinneren van details van een ervaring kan komen</p> |
|---|---|



doordat het geheugen verzwakt in de tijd, maar kan ook komen door verstoring door andere, vaak vergelijkbare herinneringen.

In dit project proberen we een antwoord te vinden op de vragen: Op welke manier beïnvloedt de ziekte van Alzheimer het vermogen om vergelijkbare herinneringen op te slaan? Leidt verstoring van de hersenen door de ziekte van Alzheimer tot verwarring die zich uit in gedrag? Hoe verschilt de activiteit van (groepen van) hersencellen in individuen met de ziekte van Alzheimer van gezonde individuen en hoe veranderen deze verschillen als de ziekte zich ontwikkelt in de tijd?

Om een antwoord te vinden op deze vragen vergelijken we de elektrische activiteit in de hersenen tussen gezonde en door de ziekte van Alzheimer aangetaste geheugenvorming, opslag en herinnering.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De resultaten van dit fundamentele onderzoek verschaffen inzichten in de manier waarop de ziekte van Alzheimer de activiteit van hersencellen en hun functies aantast, wanneer geheugen wordt opgeslagen tijdens perioden van waak als slaap. Kennis over hoe de zieke hersenen zijn veranderd op celniveau is zeer belangrijk om de grondslagen van geheugenstoornissen in de ziekte van Alzheimer te leren begrijpen en het draagt bij aan het ontdekken van vroege kenmerken van de ziekte van Alzheimer op hersenniveau. De integratie van onze kennis over geheugen, plasticiteit en slaap-waak functies zal aanknopingspunten verschaffen om nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen die gericht zijn op verbetering of herstel van hersenfuncties, zoals het ontwikkelen van behandelingen met medicijnen voor het verbeteren van geheugen en slaap.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er zullen maximaal 170 ratten worden gebruikt

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Binnen dit onderzoek worden experimenten gedaan die licht tot matig ongerief bij de dieren kunnen veroorzaken.

Het geheugen van de dieren wordt onderzocht met behulp van gedragstesten. Hierbij moeten de ratten een taak uitvoeren, waarbij ze een voedselbeloning kunnen verdienen. Hoewel de negatieve gevolgen minimaal zijn, worden de dieren enigszins beperkt in hun voedselinname, wat met name bij de start van de training licht ongerief kan veroorzaken.

Bij een deel van de dieren zullen tijdens een operatie onder adequate anesthesie elektroden worden geplaatst om hersenactiviteit te meten. Na deze operatie moet het dier individueel gehuisvest worden omdat er zo voorkomen wordt dat kooigenoten de behuizing van de elektroden beschadigen waardoor het dier zichzelf en anderen zou kunnen verwonden. De ratten worden gehuisvest in ruimten waar soortgenoten zijn zodat ze elkaar wel kunnen zien, ruiken en horen. Het meten van hersenactiviteit kan kortdurend mild ongerief met zich meebrengen doordat het dier moet wennen aan de procedure. Om de progressie van de ziekte van Alzheimer vast te kunnen stellen wordt er bloed afgenomen onder lichte anesthesie.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

96/170 ratten maximaal licht ongerief.  
59/170 ratten maximaal kortdurend matig ongerief, daarna licht ongerief.  
15/170 ratten terminaal.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood onder diepe anesthesie en het hersenweefsel wordt gebruikt voor onderzoek.





## 4 Drie V's

### 4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Technieken die beschikbaar zijn voor humaan onderzoek (fMRI, EEG, MEG etc.) bieden niet de mogelijkheid om de neuronale mechanismen te bestuderen die betrokken zijn bij het vormen en ophalen van herinneringen op het niveau van hersencellen. Dit is omdat het met deze technieken niet mogelijk is om de activiteit van individuele cellen te meten of om de verschillende onderdelen van de hersenen die betrokken zijn bij leren en geheugen precies genoeg te bereiken.

Complexe cognitieve processen, zoals geheugen (en het gedrag dat daarmee gepaard gaat) worden veroorzaakt door communicatie tussen grote aantallen hersencellen in verschillende hersengebieden. De wijze waarop de hersenen informatie verwerken en hoe dit afwijkt door ziekte kan alleen in het orgaan zelf bestudeerd worden, doordat we over onvoldoende kennis beschikken om hier betrouwbare alternatieven voor te ontwikkelen. Dit geldt vooral voor de precieze mechanismen die de hogere cognitieve processen (zoals geheugen) veroorzaken.

### 4.2 Vermindering

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

Door geavanceerde en gevalideerde meetmethoden toe te passen kunnen we uit een enkel experiment veel meer gegevens (gedrag + hersenactiviteit) verkrijgen dan met standaard technieken. Hierdoor kunnen we het aantal benodigde dieren sterk reduceren.

Op basis van statistische analyse en onze ruime ervaring met de technieken hebben we het minimaal aantal dieren geschat om significante resultaten te verkrijgen. Verdere reductie kan nog steeds plaatsvinden tijdens het project, bijvoorbeeld als het verzamelen van gegevens succesvoller blijkt dan verwacht, bijvoorbeeld als de hoeveelheid activiteit van hersencellen dat in elk experiment is gemeten groter blijkt dan vooraf gedacht.

### 4.3 Verfijning

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

Ratten hebben een goed vermogen tot leren en kunnen veel verschillende soorten gedragingen laten zien, die nodig zijn om het vormen, opslaan en herinneren van specifieke herinneringen te onderzoeken. Door voorafgaand wetenschappelijk onderzoek is er een uitgebreide en goed gedocumenteerde basis voor wat betreft geheugenvorming in ratten. Dit vormt een belangrijke basis om het huidige onderzoek naar de neuronale mechanismen van cognitieve processen uit te voeren. Daarnaast is de kennis van anatomie en fysiologie van rattenhersenen zeer uitgebreid. Dit is een belangrijke basis om het huidige onderzoek naar de neurale mechanismen van cognitieve processen uit te voeren. Tenslotte is de navigatie van ratten in een ruimtelijke omgeving, en het vormen en ophalen van herinneringen hierin, is reeds tientallen jaren een erkend model voor autobiografisch geheugen in mensen.

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

Alle handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en bekwaame onderzoekers en diervverzorgers, die veel ervaring hebben op het gebied van geheugenonderzoek en de voorgestelde methoden. Ratten worden voor zover mogelijk in groepen gehuisvest. De ratten worden ruim te tijd gegeven om te wennen aan de onderzoekers en aan de omgeving waar ze gedragstesten uitvoeren. Het welzijn van de ratten wordt gedurende hun verblijf gemonitord (gewicht, vacht, etc). Bij operaties wordt algehele anesthesie en effectieve pijnbestrijding toegepast en worden maatregelen getroffen om infectie te voorkomen. Het post-operatieve herstel wordt nauwkeurig gevolgd.



**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen







## 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 **5.1 lid2f** 20209187
  2. Titel van het project: Establishment of a challenge model for *Mycoplasma gallisepticum* (MG) in chicken in order to evaluate the effect of *M. gallisepticum* live vaccines and to perform trials for registration of a MG live vaccine
  3. Titel van de NTS: Ontwikkeling van een besmettingsmodel met *Mycoplasma (M.) gallisepticum* in kippen waarmee de effectiviteit van *M. gallisepticum* kandidaat vaccins geëvalueerd kan worden.
  4. Type aanvraag:  
X nieuwe aanvraag projectvergunning
  5. Contactgegevens DEC:
    - naam DEC: **5.1 lid2h**
    - telefoonnummer contactpersoon: **5.1 lid2e**
    - E-mailadres contactpersoon: **5.1 lid2h**
  6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
    - ontvangen door DEC: 12-12-2019
    - in vergadering besproken: 16-12-2019
    - anderszins behandeld: schriftelijke vragenronde 21-12-2019
    - kleine cie. 09-01-2020
    - termijnonderbreking(en) (van/tot): 21-12-2019 tot 09-01-2020
    - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.
    - aanpassing aanvraag: 09-01-2020
    - advies aan CCD: advies aan CCD en aanvrager verstuurd op 24-01-2020
  7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.  
De aanvraag is afgestemd met de IvD van de aanvrager en heeft de instemming van de IvD. Een vertegenwoordiger van de IvD woonde de bespreking van de aanvraag bij en lichtte enkele punten toe.
- 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
    - n.v.t.
  9. Correspondentie met de aanvrager
    - Datum: 21-12-2019



14 juli 2016

- Gestelde vragen en opmerkingen betref de volgende onderwerpen
  - Toelichting op het belang van de bestrijding/preventie van M. Gallisepticum infecties bij pluimvee (de impact van de ziekte)
  - Belang van het vaccin voor diergezondheid en het reduceren van toepassing van antibiotica
  - Toelichting op de maatschappelijke behoefte aan een nieuw levend vaccin op de Europese markt (in Europese lidstaten is slechts 1 levend vaccin geregistreerd, en dit beperkt de keuzemogelijkheden)
  - De mogelijkheid om de dossierinformatie voor eerdere markttoelating buiten Europa te gebruiken voor registratie in Europa (dat is niet mogelijk omdat de Europese farmacopee andere werkzaamheids- en veiligheidstesten vereist dan elders al zijn gedaan)
  - De reden om een challenge model op te zetten terwijl dit elders al bestaat (er is zijn publicaties over experimentele infectie met M. Gallisepticum maar dat zijn geen lopende challenge modellen beschikbaar voor derden voor vaccinstudies, en ook niet onder GLP erkenning)
  - De stappen bij het ontwikkelen van het challenge model, en de criteria om de volgende stap te nemen, i.h.b. slaag/faalcriteria en de mogelijke keuze voor een veldisolaat als de R-strain niet voldoet (de R-strain is de standaard, een bekend pathogene stam, maar mogelijk niet verkrijgbaar; de aanvrager beschikt zelf over een bekend pathogene stam in de vorm van een veldisolaat)
  - In hoeverre alleen een potentieel werkzame vaccins in studie worden genomen (met de kandidaat vaccins zijn in een niet-Europees land reeds studies gedaan die bescherming tegen de ziekte laten zien)
  - Het bemonsteringsschema (laatste bloedmonster is bij sectie)
  - Monsternamen van de choane
  - Nadere toelichting op het aspect 'vervanging' en het belang van het gebruik van het doeldier
  - Het voorkomen van onnodige duplicatie (de vaccinkandidaten zijn eigendom van de opdrachtgever en worden als zodanig niet onnodig dubbel getest; dit onderzoek dient om kandidaat vaccins te selecteren voor latere formele registratiestudies)
  - Pijnmanagement i.r.t. de vraag of het ziektebeeld pijnlijk is (de handelingen geven ongerief en het gaat om een ziektebeeld met ontsteking; het gebruik van ontstekingsremmende pijnstillers is hoe dan ook strijdig met het doel van de proef)
  - Het humaan eindpunt in relatie tot het wetenschappelijk eindpunt (het wetenschappelijk eindpunt berust op pathologische laesies, het humaan eindpunt is gedefinieerd op grond van klinische criteria en dient om onnodig dierenleed te voorkomen)
  - Ongeriefclassificatie

Datum antwoord: 09-01-2020

- Bovenstaande vragen zijn naar het oordeel van de commissie adequaat beantwoord en de antwoorden zijn deels verwerkt in de aanvraag of anderszins hierboven kort weergegeven.

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

- n.v.t.

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



14 juli 2016

1. *Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.*  
*Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*  
Deze aanvraag betreft dierproeven in de zin der wet en is daarmee vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag
3. *Is de DEC competent om hierover te adviseren?*  
De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. *Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.*  
*Indien van toepassing, licht toe waarom.*  
Geen van de DEC-leden is betrokken bij het project en derhalve uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.

### **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*).  
De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. De aanvraag betreft de selectie van kandidaat vaccins om pluimvee te beschermen tegen *M. gallisepticum* infectie en het ontwikkelen van het challenge model om toe te passen in de vaccinstudies. Met geselecteerde vaccins zullen later (niet binnen deze aanvraag) formele registratiestudies worden verricht om te voldoen aan de eisen in de Europese farmacopee. Studies die eerder zijn verricht voor markttoelating buiten de EU voldoen niet vanwege verschillen in de eisen (voorgeschreven testen).  
De vertaling van de doelstellingen naar de opzet van het project en de dierproeven is inzichtelijk, herleidbaar en volgt de wettelijke richtlijnen. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proeven in de weg zou kunnen staan.
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, Translationeel of toegepast onderzoek, sluit aan bij de hoofddoelstelling.

#### **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 het ontwikkelen van een challenge model voor de infectie van kippen met *M. gallisepticum* en vervolgens de selectie van kandidaat levende *M. gallisepticum* vaccins aan de hand van bescherming tegen experimentele infectie (efficacy). Later (niet binnen deze aanvraag) dienen formele studies te worden uitgevoerd met oog op Europese registratie. De kandidaat vaccins zijn door de opdrachtgever buiten de EU ontwikkeld en worden bestemd voor de Europese markt. De aanvrager motiveert overtuigend waarom specifiek voor toelating tot de Europese markt opnieuw getest moet worden, nl omdat het vaccin nieuw is en de Europese en Amerikaanse toelatingsvereisten (nog) niet geharmoniseerd zijn.

De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie bestaat tussen het directe en het uiteindelijke doel en dat het doel gerechtvaardigd is in de context van de behoeften vanuit de pluimveehouderij (voorkomen van economische schade, bescherming van de kippen tegen ongerief en ziekte, beschikbaarheid van meerdere, werkzame, vaccins en daarmee minder afhankelijkheid van beschikbaarheid van vaccin van bepaalde producent).

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 dit project zijn:

- Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn in matige mate wordt aangetast door de experimentele handelingen, en in bepaalde gevallen het risico van ziekteontwikkeling. Aan het eind van de experimenten worden alle dieren gedood voor weefselonderzoek. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier en de beperking van het natuurlijke gedrag door de huisvesting in isolatoren. De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.
- Voor de opdrachtgever van de aanvrager geldt dat er sprake is van onderzoek om t.z.t. de registratie van een levend *M. gallisepticum* vaccin in Europa mogelijk te maken. Het gaat hierbij om een pluimveeziekte die wereldwijd problematisch is georganiseerd bestreden wordt.
- Voor de aanvrager is er sprake van een economische activiteit en het project past bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid, duurzaamheid en verantwoord gebruik van diergeneesmiddelen in de commerciële dierhouderij.
- Voor pluimveehouders betekent de beschikbaarheid van een dergelijk vaccin dat zij meer mogelijkheden krijgen om hun dieren effectief te kunnen beschermen tegen *M. Gallisepticum* infectie. De ontwikkeling van dit vaccin zal de afhankelijkheid van een enkel vaccin en een enkele leverancier sterk doen verminderen.
- De zeer grote aantallen pluimvee die uiteindelijk gevrijwaard blijven van het brede scala van negatieve gevolgen van infectie met *M. gallisepticum* zijn eveneens belanghebbenden.

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.

De in het project beschreven experimenten bestaan uit het opzetten van een challenge model en vervolgens het testen van de bescherming door kandidaat vaccins met gebruikmaking van het challenge model. Om te voorkomen dat in het vaccin aanwezige stoffen en pathogenen zich buiten de instelling kunnen verspreiden worden de experimenten uitgevoerd onder condities waarbij dit wordt



uitgesloten. Gezien deze voorzorgsmaatregelen verwacht de DEC geen substantiële milieu effecten.

### **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 aanvrager en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De aanvrager, een ervaren en gespecialiseerde contractresearchorganisatie, beschikt over uitgebreide ervaring met dit soort experimenten en over de daarvoor benodigde faciliteiten. De commissie is ervan overtuigd dat de ervaring en expertise bij de aanvrager ertoe zullen leiden dat de directe doelstelling en de einddoelstelling haalbaar zijn, dat er zorgvuldig met de proefdieren gewerkt zal worden en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.

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*).

Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstelling en de gekozen strategie en experimentele aanpak anticiperen op formele registratiestudies in de toekomst.

### **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*).

Er is geen sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.

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 dieren worden gehuisvest in isolatoren in een zodanige bezetting dat dit voldoet aan de richtlijn.

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. De biotechnische handelingen in dit project, zoals fixeren, identificeren, intratracheale inoculatie, vaccinatie, bloedafname, en euthanasie brengen samengenomen matig ongerief met zich mee, bij alle dieren. Ziekteontwikkeling a.g.v. *M. gallisepticum* infectie kan eveneens matig ongerief geven. Het cumulatief ongerief wordt daarmee ingeschat op matig en de toepassing van humane eindpunten moet ernstig ongerief voorkomen.

De commissie is tot de conclusie gekomen dat het ongerief realistisch, onderbouwd



en herleidbaar is ingeschat en geclassificeerd.

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik als proefdier en de huisvesting in isolatoren waardoor de dieren beperkt worden in hun ethologische en fysiologische behoeften.
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 aanvrager verwacht dat in de bijlagen 1 en 2 dieren als gevolg van de experimentele handelingen en de gevolgen daarvan een humaan eindpunt zullen bereiken. (respectievelijk 50% en maximaal 20%). De aanvrager hanteert duidelijke en criteria voor de humane eindpunten en maakt goed herleidbaar, in elke bijlage, tot welke inschatting zij komen. De DEC deelt die inschatting. De commissie meent dat de aanvrager adequate criteria hanteert voor het uit de proef nemen van zieke of verzwakte dieren en dat daarmee ernstig ongerief voorkomen zal worden.

### 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*).
- Alternatieven zonder dieren zijn niet mogelijk, omdat er geen andere mogelijkheden zijn om de werkzaamheid van deze vaccins te onderzoeken. Het is daarom onvermijdelijk deze testen in de doelsoort (kip).
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*).
- De aantallen worden door de aanvrager statistisch en anderszins onderbouwd. De ontwikkeling van het challenge model berust op kansberekening dat de infectie aanslaat, en welk minimum gerealiseerd moet worden. De verschillende stappen zijn zo ingericht dat waarschijnlijk niet alle proeven behoeven te worden uitgevoerd. Bij de werkzaamheidstesten wordt rekening gehouden met richtlijnvereisten maar wordt gewerkt met een minimaal aantal dosisgroepen.
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 verfijning van dierproeven. De meeste experimentele handelingen leiden tot licht ongerief, alleen de (eenmalige) intratracheale toediening brengt matig ongerief met zich mee. De handelingen worden uitgevoerd door personeel dat veel ervaring heeft met deze handelingen. De aanvrager hanteert adequate humane eindpunten die zo snel als mogelijk worden toegepast. Gebruik van pijnstilling en/of ontstekingsremming is niet mogelijk, omdat dit interfereert met het doel van de proef (beïnvloedt vaccinwerking en ziekte ontwikkeling).
- De commissie is van mening dat zo goed als mogelijk aan de vereiste van verfijning van dierproeven voldaan wordt.



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 onderzoek vindt plaats als voorbereiding op wettelijk vereist onderzoek voor registratie op de Europese markt. Het bedrijf dat het vaccin ontwikkelt is eigenaar en borgt dat geen onnodige duplicatie plaatsvindt. Resultaten van het onderzoek met dit vaccin in Amerika onderbouwen de keuze voor te testen vaccinkandidaten. Europese regelgeving maakt het niet mogelijk dat een vaccin dat op basis van experimenten in de VS is geregistreerd, in Europa automatisch wordt toegelaten, de Europese en Amerikaanse wettelijke toelatingseisen zijn niet geharmoniseerd.

### **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*).
- Voor de experimenten wordt zoveel als mogelijk in gelijke mate gebruik gemaakt van beide geslachten.
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, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
- De dieren worden aan het eind van het project gedood voor nader onderzoek aan de betrokken weefsels. De dieren worden gedood met een dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van de richtlijn.
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.
- Er worden in deze aanvraag geen kippen gedood om niet wetenschappelijke redenen.

### **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.

## **D. Ethische afweging**

1. Benoem de centrale morele vraag (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).
- Rechtvaardigt het belang van de ontwikkeling van een challenge model voor M. gallisepticum in kippen in combinatie met het testen van de werkzaamheid van een nieuw levend vaccin tegen M. gallisepticum o.b.v. het model in kippen, als voorbereiding om het vaccin t.z.t. te registreren op de Europese markt, de onvermijdelijke matige aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren?



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*).

Het welzijn van de proefdieren wordt bij 100% van het totaal aantal dieren in matige mate aangetast door een aantal op zich weinig belastende experimentele handelingen zoals fixatie, identificatie, inoculatie, bloedafname en euthanasie, en de matig belastende handeling van intratracheale toediening. De verwachting is dat de toediening van het challenge agens tot specifieke en respiratoire klinische verschijnselen leiden (50% bij het ontwikkelen van het challenge model in bijlage 1, maximaal 20% bij het bepalen van de beschermende werking van kandidaat vaccins in bijlage 2). Aan het eind van de experimenten worden alle dieren gedood voor onderzoek van de betrokken weefsels en het bepalen van de uitleesparameters. De integriteit wordt aangetast door het gebruik als proefdier en de beperking van hun natuurlijke gedrag door de huisvesting in isolatoren. De dieren hebben er belang bij gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit.

Voor de aanvrager is er sprake van het voorbereiden van wettelijk verplicht onderzoek. Daarnaast is het voor de aanvrager een economische activiteit en past het project bij de missie van de instelling, namelijk het bevorderen van diergezondheid. De aanvrager verricht de studies in opdracht van een ander bedrijf dat de vaccins ontwikkelt. Het commerciële belang van de aanvrager is op zichzelf niet ethisch bezwaarlijk. Hetzelfde geldt ook voor de commerciële belangen van de opdrachtgever die vaccins door de aanvrager laat testen om ze te kunnen introduceren op de Europese markt. In de uiteindelijke afweging over de toelaatbaarheid van de experimenten in dit project leggen die belangen echter weinig of geen gewicht in de schaal.

Voor pluimveehouders betekent de beschikbaarheid van dit vaccin na registratie dat zij hun dieren, waarvoor zij een zorgplicht hebben, beter kunnen beschermen tegen *M. gallisepticum* infecties. Het beoogde vaccin betreft een gemitigeerd levend vaccin dat na een enkele toediening langdurig bescherming kan bieden tegen de ziekte. Het is voor de pluimveehouders van belang dat zij de beschikking hebben over geteste, werkzame vaccins en geen afhankelijkheid kennen van een enkel vaccin of een enkele producent. De commissie kent een substantieel gewicht toe aan de belangen van de pluimveehouders.

De ziekte waartegen gevaccineerd wordt komt wereldwijd voor en de enige manier om de pluimveestapel te beschermen is vaccinatie. Deze overweging verandert niet in het licht van het streven naar duurzame veehouderij.

De zeer grote aantallen kippen die gevrijwaard blijven van de negatieve gevolgen van infectie met *M. gallisepticum*, zijn eveneens belanghebbenden. Naar de mening van de commissie kan gesteld worden dat de belangen van de doeldieren groot zijn.

Voor de samenleving is het van belang dat pluimvee wordt gevaccineerd met veilige, werkzame vaccins en dat men voor het verkrijgen van die vaccins niet afhankelijk is van een enkel beschikbaar vaccin of een enkele leverancier.

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 de kwaliteit van het werk en de kennis en kunde van de aanvrager en het belang van de directe en uiteindelijke doelstellingen van het project, namelijk het testen van de veiligheid en de werkzaamheid van een nieuw levend vaccin tegen *M. gallisepticum* infectie in kippen. Dit project dient ter voorbereiding op formele werkzaamheidsstudies die vereist zijn om het vaccin te registreren op de Europese markt.

De commissie is van mening dat het belang van de doelstellingen voor met name de doeldieren, de pluimveehouders en de samenleving, voldoende zwaar weegt om het schaden van het welzijn en de integriteit van de proefdieren te rechtvaardigen. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, dat er geen sprake is van conflicterende wet- en regelgeving die uitvoering van de proeven in de weg zou staan, en dat binnen de looptijd van het project de gekozen strategie en de experimentele aanpak kunnen leiden tot betrouwbare uitkomsten. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er voor de voorgestelde dierproeven geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel op dit moment niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat voorkomen wordt dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het belang van de doelstellingen de aantasting van de integriteit en de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, rechtvaardigt.

## E. Advies

1. Advies aan de CCD  
X 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 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*).  
Er zijn geen knelpunten of dilemma's geconstateerd - zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.



**Van:** Info-zbo  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209187  
**Datum:** woensdag 11 maart 2020 13:28:04

---

Geachte 5.1 lid2h

Op 07-01-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Establishment of a challenge model for Mycoplasma gallisepticum (MG) in chicken in order to evaluate the effect of M. gallisepticum live vaccines and to perform trials for registration of a MG live vaccine' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20209187.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op aanpassingen in de NTS, de motivatie om geen pijnbestrijding toe te passen, verheldering van het ingeschatte ongerief en aanvullingen met betrekking tot de sectie over Vermindering.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 27-2-2020.

Wat betreft de CCD is in deze aanvraag mogelijk sprake van een intensief veehouderij dilemma. Bij de beantwoording van vraag C4 benoemt u het volgende: "het doel gerechtvaardigd is in de context van de behoeften vanuit de pluimveehouderij (voorkomen van economische schade, bescherming van de kippen tegen ongerief en ziekte, beschikbaarheid van meerdere, werkzame, vaccins en daarmee minder afhankelijkheid van beschikbaarheid van vaccin van bepaalde producent)." In de ethische afweging wordt het volgende benoemd "De ziekte waartegen gevaccineerd wordt komt wereldwijd voor en de enige manier om de pluimveestapel te beschermen is vaccinatie. Deze overweging verandert niet in het licht van het streven naar duurzame veehouderij." Er is sprake van een veehouderij aanvraag en daar gelden aanvullende eisen voor zoals beschreven in uitvoeringsbeleid. De CCD verzoekt de DEC om hier meer aandacht aan te besteden.

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

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

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

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

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



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

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

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





## Format

### Niet-technische samenvatting

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

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van een besmettingsmodel met <i>Mycoplasma (M.) gallisepticum</i> in kippen waarmee de effectiviteit van <i>M. gallisepticum</i> kandidaat vaccins geëvalueerd kan worden.
1.2 Looptijd van het project	3 jaren
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	<i>M. gallisepticum</i> , challenge model, vaccin

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>De kip is een belangrijke voedselbron voor de mens, als bron van vlees en eieren. Door kippen te vaccineren tegen de belangrijkste ziekteverwekkers, kunnen kippen beschermd worden tegen deze ziekteverwekkers met zo min mogelijk antibioticagebruik.</p> <p><i>Mycoplasma gallisepticum</i> (MG) is een bacterie die bij kippen langdurige ademhalings symptomen (reutels, hoesten en snot) veroorzaakt en verder verminderde voedselopname en gewichtsverlies. Infecties in combinatie met andere ziekteverwekkers (zoals <i>E. coli</i>, Newcastle disease virus en Infectious Bronchitis virus) leiden tot nog ergere ziekte.</p> <p>Ook kan bij leghennen MG-infectie leiden tot een duidelijke en blijvende daling van de ei productie.</p>
---	--



	<p>In de pluimveehouderij (en bij leggenbedrijven in het bijzonder) is er behoefte aan goed vaccin dat deze problemen voorkomt. Het eerste onderdeel van dit project is het ontwikkelen van een besmettingsmodel voor MG. In het tweede deel van het project worden MG kandidaat vaccins in dit model getest.</p> <p>Voor MG infectie zijn geen beschermende antilichamen bekend die voor de beoordeling van de werkzaamheid van de vaccins gebruikt kunnen worden. Daardoor is het noodzakelijk om de werkzaamheid van de MG kandidaat vaccins te testen in een MG besmettingsmodel.</p> <p>De werkzaamheid van de kandidaat vaccins wordt bepaald op basis van het voorkomen van klinische verschijnselen en weefselschade in gevaccineerde en niet-gevaccineerde dieren na blootstelling aan een ziekteverwekkende dosis MG.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>De verwachting is dat een bruikbaar MG besmettingsmodel beschikbaar is aan het eind van dit project en dat kandidaat vaccins in dat model getest zijn. Het doel is om een levend MG vaccin verder te ontwikkelen en te registreren voor markttoelating. Hierdoor zal er een nieuw levend MG vaccin beschikbaar zijn voor de commerciële pluimveehouderij. De opbrengst van dit project is daarom verbeterde gezondheid van de dieren, verminderde legdaling en verminderd antibioticagebruik doordat er meer keus is uit beschikbare leveranciers van vaccins, betere beschikbaarheid van vaccins en als de beoogde opbrengst gerealiseerd wordt, ook verbeterde vaccins of vaccinatie strategieën. Dit heeft een maatschappelijk belang in die zin dat gezondheid van dieren en daaraan gekoppeld verbeterd welzijn gezien wordt als belangrijk voor mensen die dieren houden en voor de consument van dierlijke producten. Daarnaast betekent gezondere dieren ook een gezonder product voor de consument (minder toepassing van antibiotica) en een betrouwbare beschikbaarheid van producten van dierlijke oorsprong. Er is ook een wetenschappelijk belang, namelijk meer kennis van de aandoening MG en kennis van technische verbeteringen van vaccins.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>In dit project worden alleen kippen gebruikt. Diersoort: kip. Geschat maximum aantal: 460</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Het ongerief wordt onder andere veroorzaakt door de behandeling (zoals toedieningen, transport en nummeren/merken van de dieren) en de bloedafnames. Dit kortstondige ongerief wordt geclassificeerd als licht. Die dieren die worden geïnfecteerd met de ziekteverwekker MG kunnen ziektesymptomen ervaren die licht tot matig ongerief kunnen veroorzaken, afhankelijk van de dosis en van de MG stam.</p> <p>Daarnaast zal de werkzaamheid van het kandidaat vaccin gemeten worden door wel- en niet-gevaccineerde dieren te infecteren met MG. Het ongerief van de gevaccineerde dieren wordt geclassificeerd als licht en die van niet-gevaccineerde dieren als licht tot matig.</p>
<p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p>	<p>De meeste handelingen veroorzaken licht ongerief. Uitzondering daarop is de toediening van de besmetting in de luchtpijp. Dit geeft bij de dieren een gevoel van verslikken. Het hiermee gepaard gaande ongerief wordt ingeschat op maximaal matig. Alle dieren krijgen deze toediening (vaccin of placebo). De dieren die besmet worden en daardoor ziektesymptomen krijgen ervaren op zijn hoogst matig ongerief. Dit betekent dat voor alle 460 dieren maximaal matig ongerief mogelijk is.</p>
<p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p>	<p>De dieren worden gedood om onderzoek te kunnen doen naar de verschillende weefsels en organen. Dieren die in een eerder stadium ongerief ervaren, worden geëuthanaseerd (humaan eindpunt).</p>



## 4 Drie V's

### 4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De werkzaamheid van vaccins is afhankelijk van de interactie tussen het vaccin en (het immuunsysteem van) het doeldier. Daarom is het hier niet mogelijk om een proefdiervrij alternatief te gebruiken. Verder eisen overheden dat kandidaat vaccins in het doeldier getest worden. In het geval van MG vaccins is er geen in vitro test beschikbaar, die correleert met bescherming en het gebruik van dierproeven kan vervangen.

### 4.2 Vermindering

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

Het aantal dieren dat minimaal nodig is om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden is bepaald op basis van statistische berekeningen en ervaring. Een verdere vermindering van dieren per groep zal het experiment nadelig beïnvloeden omdat er dan geen duidelijke conclusies getrokken kunnen worden over de benodigde doses MG. Dit vergroot de kans dat het gebruik van deze proefdieren geen resultaat oplevert en tot verspilling van deze proefdieren.

### 4.3 Verfijning

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

In het geval van MG vaccins is het niet mogelijk de werkzaamheid van de kandidaat vaccins uit te lezen aan de hand van bloedonderzoek in plaats van de dieren aan de ziekteverwekker bloot te stellen in een besmettingsproef. De reden hiervoor is dat er geen duidelijke correlatie tussen antilichamen en bescherming tegen MG infectie kan worden aangetoond. Voor dit project wordt gekozen voor een besmetting met jonge kippen die gevoelig voor MG infectie zijn. Daardoor kan na 2 weken de uitkomst van de besmetting met de ziekteverwekker afgelezen worden. De tijd van het ongerief van de proefdieren wordt daardoor geminimaliseerd.

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

De dieren worden in groepen gehuisvest in geschikte ruimtes met geschikte kooiverrijking. De dieren worden minimaal dagelijks geobserveerd voor de dierenwelzijnscontrole, waardoor het humane eindpunt zo snel mogelijk kan worden toegepast indien nodig. Bij welzijnsvermindering wordt het aantal observatiemomenten verhoogd om het humane eindpunt nauwkeurig te bepalen. De handelingen aan de dieren worden verricht door bevoegd en bekwaam personeel, waardoor de duur van de handelingen zo kort mogelijk is en de welzijnsvermindering zoveel mogelijk beperkt wordt.



**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen







## 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: AVD2770020209244
  2. Titel van het project: Evaluation of intervention strategies against human respiratory syncytial virus in mice, cotton rats and ferrets.
  3. Titel van de NTS: Onderzoek naar preventie en behandeling van RSV infecties in verschillende diermodellen
  4. Type aanvraag:
    - X nieuwe aanvraag projectvergunning
  5. Contactgegevens DEC:
    - naam DEC: 5.1 lid2h
    - telefoonnummer contactpersoon: 5.1 lid2e
    - E-mailadres contactpersoon: 5.1 lid2h
  6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
    - ontvangen door DEC: 13-01-2020 (verzoek advies CCD 20-01-2020)
    - aanvraag compleet: 29-06-2020
    - in vergadering besproken: 20-01-2020
    - anderszins behandeld: schriftelijke ronde per e-mail: 20-03-2020 en 29-06-2020
    - termijnonderbreking(en) (van/tot): 29-01-2020 tot 20-03-2020  
30-03-2020 tot 29-06-2020
    - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen n.v.t.
    - aanpassing aanvraag: 20-03-2020 en 29-06-2020
    - advies aan CCD: aan CCD en aanvrager gestuurd op 08-07-2020
  7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
    - De aanvraag is afgestemd met de IvD van de aanvrager en heeft de instemming 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
    - n.v.t.
  9. Correspondentie met de aanvrager
    - Datum vragen: 29-01-2020
    - Gestelde vragen en opmerkingen betroffen de volgende onderwerpen:



14 juli 2016

- Voortraject van de te testen stoffen en vaccins bij de opdrachtgever: entreecriteria.
- Criteria voor de keuze van diersoorten en -modellen in de bijlagen.
- Verhelderen van go/no go momenten en criteria voor te maken keuzes
- Incomplete opsomming van handelingen aan de dieren: frequentie en duur.
- Berekening van de aantallen dieren.
- Inschatting cumulatief ongerief beter navolgbaar maken.
- Consequenties van groepen van gemengd geslacht voor de aantallen dieren.
- Al dan niet hergebruik van dieren.
- Methode van bloed afnemen en toepassing van anesthesie daarbij.
- Gebruik van immuunsuppressiva en voorkomen van ongewenste infecties.
- "high frequency sampling" bij fretten en de navolgbaarheid van de inschatting ernstig ongerief.
- Vermelden van percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt haalt.
- Leesbaarheid van de NTS voor leken.

Datum antwoord: 20-03-2020

Bovenstaande vragen zijn gedeeltelijk naar tevredenheid van de commissie beantwoord en verwerkt in de aanvraag.

- Datum aanvullende vragen: 30-03-2020
- Gestelde vragen en opmerkingen betreffen de volgende onderwerpen:
  - go/no go momenten en criteria voor te maken keuzes.
  - keuze van diersoorten en -modellen.
  - opsomming van handelingen aan de dieren (al dan niet compleet).
  - orbitapunctie en anesthesie.
  - "high frequency sampling" bij fretten en de navolgbaarheid van de inschatting ernstig ongerief.
  - Berekening van de aantallen dieren (navolgbaarheid).

Datum antwoord: 29-06-2020

Bovenstaande vragen zijn naar tevredenheid van de commissie beantwoord en verwerkt in de aanvraag.

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

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

1. *Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.*  
*Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*  
Deze aanvraag betreft dierproeven in de zin der wet en is daarmee vergunningplichtig
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag
3. *Is de DEC competent om hierover te adviseren?*  
De DEC is competent om hierover te adviseren.



4. *Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.*

Geen van de DEC-leden is betrokken bij het project en derhalve uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Een van de leden is bestuurlijk betrokken bij de instelling, maar niet bij het bepalen en/of uitvoeren van dierproeven binnen de instelling en ook anderszins niet betrokken bij dit project.

## **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*).  
Het project heeft betrekking op onderzoek naar profylactische en therapeutische interventies tegen infecties met RSV bij mensen (hRSV): PK/PD voor dosis en frequentie, immunogeniteit van vaccins en uiteindelijk ook onderzoek naar werkzaamheid (challenges, infectiemodellen) als de juiste dosis en immunogeniteit zijn vastgesteld. Dit onderzoek vindt plaats in opdracht van derden die het onderzoek uitbesteden aan de aanvrager in verband met de expertise van de aanvrager op het terrein van de virologie. Daarnaast beschikt de aanvrager over uitgebreide ervaring met de benodigde, vaak zelf ontwikkelde, diermodellen. Voor RSV zijn er verschillende diermodellen beschikbaar. De aangevraagde diermodellen (muizen, katoenratten en fretten) hebben elk hun eigen voor- en nadelen. De aard van de onderzoeksvraag bepaalt welk model het meest geschikt is. Zo is er bijvoorbeeld een frettenmodel ontwikkeld waarbij de fretten een verzwakt afweersysteem hebben, en daarmee model staan voor een groep patiënten die extra kwetsbaar is voor RSV infecties.  
De gevolgde experimentele strategie is duidelijk en logisch en onderbouwd. De vertaling van de doelstellingen naar het experiment is inzichtelijk en herleidbaar. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ervaren. De DEC is dan ook van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
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 bekend is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendooelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.  
De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie "translationeel of toegepast onderzoek" sluit aan bij de hoofddoelstelling.

### **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 is het onderzoeken van methoden voor preventie (vaccins) of behandeling (geneesmiddelen) van infecties met respiratoir syncytieel virus (RSV) op met name hun veiligheid en werkzaamheid. Het uiteindelijk doel daarvan is het voor mensen beschikbaar maken van vaccins en antivirale therapieën tegen een ziekte waarvoor nog steeds geen goede profylaxe en therapie bestaat.

De resultaten verkregen in deze studies zullen bijdragen aan de kennis over dosis en toedieningswijze van de diverse geteste medicijnen en vaccins en over de veiligheid en werkzaamheid hiervan. Resultaten zullen tevens gebruikt kunnen worden voor de registratie van de interventiestrategieën bij regelgevende instanties voor toekomstig gebruik in de mens.

De aanvrager heeft veel ervaring met dit type onderzoek en beschikt over de daarvoor benodigde diermodellen en virologische expertise. Voor opdrachtgevers is dit een belangrijke reden om het onderzoek te laten uitvoeren door de aanvrager. Het is aannemelijk dat deze aanpak en inbedding van het onderzoek eraan bijdragen dat het uiteindelijke doel (klinische trials en toepassing in mensen) zal worden behaald.

De DEC is van mening dat er een reële relatie is tussen het directe doel van deze projectaanvraag 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 van de resultaten verkregen met de experimenten in deze projectaanvraag zijn de proefdieren, de patiënten en de samenleving, de onderzoekers en de opdrachtgevers.

Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen met name de dieren in bijlage 3 geconfronteerd worden met ziekte en een aantasting van hun integriteit. Uiteindelijk zullen ze in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven. RSV infecteert ieder mens meerdere malen in zijn of haar leven en veroorzaakt doorgaans niet meer dan verkoudheidsverschijnselen. In bepaalde groepen (te vroeg geboren kinderen, patiënten met hart- en/of longaandoeningen, patiënten met een verzwakt afweersysteem en ouderen) kan de infectie doorslaan naar de longen en zo een ernstig ziektebeeld veroorzaken dat gepaard kan gaan met ziekenhuisopnames en zelfs sterfte (wereldwijd gaan per jaar meer dan 100,000 jonge kinderen dood aan de gevolgen van de RSV infectie). Het vinden van een goed vaccin dat werkt bij jonge kinderen en mensen met een minder goed functionerend immuunsysteem en dat niet leidt tot *enhanced disease* bij personen die al eerder met het virus in aanraking zijn geweest, is van groot maatschappelijk belang. Het contractonderzoek van de aanvrager draagt bij aan de ontwikkeling van vaccins en therapieën.

Voor de aanvrager geldt dat het uitvoeren van dit onderzoek naast een wetenschappelijk activiteit ook een belangrijke commerciële activiteit is. Het commerciële belang van de aanvrager (en in voorkomende gevallen ook van de opdrachtgevers van de aanvrager) is op zichzelf niet ethisch bezwaarlijk, maar dient naar de mening van de DEC geen doorslaggevende rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van de dierexperimenten. 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.



De aanvrager verwacht geen substantiële milieu effecten. De commissie ziet, gezien de aard van de experimenten en de gecontroleerde omstandigheden waaronder deze worden uitgevoerd, geen reden om aan te nemen dat die zich toch zullen voordoen.

### **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 zijn voldoende gewaarborgd. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. Dit, en de jarenlange ervaring van de aanvragers met het uitvoeren van virologisch onderzoek in proefdieren, blijkt uit publicaties in vooraanstaande tijdschriften. De DEC concludeert dat de aanvragers beschikken over voldoende kennis en kunde om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van de voorgestelde dierproeven.

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 doelstellingen van het project zijn realistisch en de voorgestelde experimentele opzet sluit hier logisch op aan.

De indieners hebben veel ervaring in dit onderzoeksveld en met de gebruikte diermodellen en beslissingen rondom het inzetten van de juiste modellen voor specifieke onderzoeksvragen. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, en dat deze strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de beschreven doelstellingen. De commissie is daardoor overtuigd van het belang van het voorgestelde onderzoek met de voorgestelde modellen.

### **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*).

Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c lid 3)



14 juli 2016

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 dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.

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*).

De aanvrager maakt in dit project gebruik van drie verschillende diersoorten: muizen, katoenratten en fretten. Het ongerief dat bepaalde handelingen met zich meebrengen kan per diersoort verschillen, bijvoorbeeld afhankelijk van de vraag of er anesthesie voor nodig is en welke middelen daarbij dan gebruikt (kunnen) worden. De experimentele handelingen bestaan met name uit het toedienen van middelen en vaccins langs routes die op zichzelf beperkt (licht) ongerief met zich meebrengen, gevolgd door een periode waarin bloedmonsters worden afgenomen. Bij herhaalde toedieningen of bloedafnames onder anesthesie kan het ongerief toenemen tot matig. Het in korte tijd afnemen van veel bloedmonsters onder injectie anesthesie bij de fretten (*high frequency sampling*) wordt door de aanvrager ingeschat als ernstig ongerief.

Dieren die geïnfecteerd worden (bijlage 3, werkzaamheid) kunnen, afhankelijk van de dosis van het virus en van de mate van bescherming die wordt geboden door de te testen profylaxe of behandeling, licht tot ernstig ongerief ervaren. Met name bij de fretten met een verzwakt immuunsysteem kan het ongerief ernstig zijn.

Per saldo leidt dit tot licht ongerief voor 20% van de dieren, matig ongerief voor 67% en ernstig ongerief voor 13% (uitsluitend fretten, 372 dieren). Het ernstige ongerief bij een relatief groot deel van de fretten hangt, zoals gezegd, samen met de *high frequency sampling* onder injectie anesthesie en de ernst van de ziekteverschijnselen bij dieren die immuunsuppressiva ontvangen als model voor patiënten met een verzwakt immuunsysteem. Deze ongeriefclassificatie is op verzoek van de commissie uitvoerig onderbouwd en navolgbaar.

De inschatting van het ongerief is gebaseerd op de in de aanvraag genoemde en beschreven handelingen. De aanvrager houdt de mogelijkheid open om gebruik te maken van andere experimentele handelingen en technieken met vergelijkbaar ongerief (bijvoorbeeld een andere wijze van toedienen). De DEC acht dit op zichzelf geen bezwaar, als maar duidelijk is dat de IvD de taak heeft om dit te toetsen en een besluit te nemen over de vraag op welke wijze een dergelijke aanpassing dient te worden afgehandeld (melding of aanvragen van een wijziging).

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 wordt aangetast door het instrumentele gebruik, de beperking van hun natuurlijk gedrag, het onderdrukken van hun immuunsysteem (bij de fretten, als onderdeel van het diermodel voor patiënten met een verzwakt immuunsysteem) en het veroorzaken van ziekte. Verwacht mag worden dat dit in elk geval tot afwijkend gedrag en een verminderde zelfredzaamheid leidt.

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is