

Retouradres: Postbus 45, 2280 AA Rijswijk

DEC TNO

Onderwerp

Melding op Vergunning

Geachte heer/mevrouw,

Sinds 1 augustus 2016 worden binnen de afdeling CBRN Protection van TNO dierproeven met betrekking tot toxicologie en medische tegenmaatregelen uitgevoerd volgens de vergunning zoals verleend op 1 augustus 2016, AVD501002016583: "Exposure to chemical threats: Medical Interventions, Toxicology and Safety".

Bij deze wil ik graag een melding maken op de vergunning. Deze melding betreft een shift in de verhouding van de species. Het totale aantal dieren zal niet wijzigen, ook de mate van ongerief is ongewijzigd. Ten tijde van het indienen van de aanvraag, zijn de aantallen ingeschat op basis van de 5 jarige verwachting van het aantal en type studies op basis van de toen aanwezige kennis. De aanvraag behelst een geschetst kader.

Momenteel zijn we ca 2,5 jaar aan het werk aan het type experimenten zoals vergund. Het blijkt echter, dat zowel het aantal studies als de bijlage waaronder de studies vallen, anders zijn dan verondersteld in 2016.

Bovendien was ingeschat dat de verhouding tussen de diersoorten evenredig zou zijn. Echter, de ingeschatte verhouding van type studies en stoffen waaraan gewerkt is, is anders gebleken en heeft laten zien dat de voorspelling niet accuraat was.

Met name door recente gebeurtenissen is het onderzoek naar modellen en therapie voor zenuwgasbesmetting intensief gebleven, onder andere gedreven vanuit een internationale context. Dit is ten koste gegaan van inzet van modelontwikkeling op andere gebieden, te weten alternatieve chemische dreigingen (met name Annex I). Het is voorzien dat dit in de komende jaren volgens de initieel ingeschatte trend in- en voortgezet zal worden.

Op basis van de registraties zien we dat we zonder ingrijpen aantallen in bepaalde delen van de vergunning ruimschoots gaan overschrijden, en andere haast niet benutten. Dit wordt met name veroorzaakt door een grote vraag naar de verbetering en aanpassingen in tegenmaatregelen in geval van blootstelling zenuwgas, zowel voor defensie- als civiele doeleinden (Met name Annex III).

Defence, Safety & Security

Lange Kleiweg 137
2288 GJ Rijswijk
Postbus 45
2280 AA Rijswijk

www.tno.nl

T +31 88 866 80 00

Datum

11 januari 2019

Onze referentie

AVD501002016583

E-mail

[REDACTED]

Doorkiesnummer

[REDACTED]

Bijlage(n)

1

Op opdrachten aan TNO zijn de Algemene Voorwaarden voor opdrachten aan TNO, zoals gedeponeerd bij de Griffie van de Rechtbank Den Haag en de Kamer van Koophandel Den Haag van toepassing. Deze algemene voorwaarden kunt u tevens vinden op www.tno.nl. Op verzoek zenden wij u deze toe.

Handelsregisternummer 27376655.

Er werden met medicijnen waarvan farmacokinetiek data verkregen was uit Appendix II diverse studies gedaan, waarbij met name onderzocht is welke combinaties en doseringen van tegenmaatregelen cruciaal zijn in geval van zenuwgasblootstelling. Dit is zeer van belang, omdat de behandeling van

Datum

11 januari 2019

Onze referentie

AVD501002016583

Blad

3/5

zenuwgassen een complexe multifarmacologie betreft, waarbij in de initiële fase de mogelijkheden tot intensive care monitoring beperkt zijn. Op basis van eerder onderzoek van onze groep zijn er aanwijzingen dat het toepassen van slimme combinaties van antidoten, een grote verbetering levert ten behoeve van het controleren van de epileptische activiteit. We onderbouwen dit nu met farmacokinetiek van de individuele medicijnen en van de combinaties en onderzoeken welke combinaties de fysiologie verbeteren.

Daarnaast is een probleem dat veel vergiftigingen gepaard gaan met het stopzetten van de respiratoire drive. Er werd een pilot-studie uitgevoerd om de mogelijkheden tot ingrijpen in het respiratoire systeem te onderzoeken. Tevens werden ook cardiovasculaire parameters en hersenactiviteit gemeten. Al deze parameters worden momenteel uitgewerkt. Indien er op één of meerdere parameters behandelingsgerelateerde effecten worden geïdentificeerd zal op basis daarvan een vervolgstudie worden ontworpen en ter goedkeuring aan de IvD worden voorgelegd.

Tevens werd een model ontwikkeld voor civiele blootstelling aan zenuwgas, waarbij het effect van een uitgesteld behandeling en verbetering daarvan werd onderzocht. In een militaire context is doorgaans zeer snel antigif beschikbaar, hetgeen in een civiel scenario niet het geval is. Het model, waarbij het antigif later werd toegediend dan gebruikelijk, werd ontwikkeld in de cavia, voor zowel sarin als VX. Deze zenuwgassen hebben een verschillend effectprofiel. Deze modellen zullen gepubliceerd worden als voorbeeld voor gekwalificeerde diermodellen (FDA) om antidoten tegen zenuwgassen te evalueren. Tevens wordt een zogenaamd Transfer package gemaakt, zodat exact dezelfde methode in andere labs kan worden gevolgd.

In beide modellen werd onderzocht in hoeverre (1) de huidige behandeling werkt; en (2) of een toevoeging van een nieuw beschikbaar antidotum de effectiviteit kan verbeteren.

Voor beide zenuwgassen vonden we een substantiële verbetering van overleving en herstelvermogen ten opzichte van de huidige behandeling. Een nadeel was echter dat bij de hoogste doseringen van de additionele behandeling een trend lijkt te ontstaan dat de effectiviteit afneemt. Dit is een onverklaard en niet eerder gezien effect, en ruggespraak met klinici en collega wetenschappers (internationale experts) heeft nog geen verklaring opgeleverd. Omdat dit een belangrijk kandidaatmedicijn is voor alle NATO landen en voor gebruik in civiele scenario's wordt in opdracht van de internationale klant onderzocht hoe deze dosisafhankelijkheid er qua effectiviteit en veiligheid uit ziet in het ontwikkelde diermodel, om bij verdere studies rekening te kunnen houden met mogelijke negatieve dosis effectrelaties.

Melding

Er wordt een melding gemaakt over de verhouding voor de diersoorten rat en cavia.

Experimenten met muizen en minipigs hebben vooralsnog niet plaats gevonden. Dit wordt in de aankomende 2,5 jaar niet uitgesloten.

. De keuze voor een bepaalde species is afhankelijk van de te testen variabele/model dat gebruikt dient te worden en in de vergunning staat helder vermeld dat op basis hiervan de species keuze gemaakt dient te worden. Dit impliceert dus ook een eventuele shift, afhankelijk van de aanvragen naar de

Datum

11 januari 2019

Onze referentie

AVD501002016583

Blad

4/5

verschillende modellen. In de vergunning staat: After the decision that the research question ratifies the use of animals, the most suitable animal model for the agent under study will be selected based on literature and possibly prior efforts towards approval of certain drug use for FDA/EMA regulation. In the prospective animal model, the mechanism of toxicity should be similar to the human situation, as well as the intended mechanism of action of a prospective medical countermeasure.

Binnen de afgelopen 2,5 jaar is er de nadruk gelegd op het verbeteren van de translationele aspecten van de studies in proefdieren ten behoeve van verbetering van zenuwgasbehandeling door de koppeling tussen farmaco- en toxicokinetiek en -dynamiek te onderzoeken. Onder andere vanwege de complexiteit van de multifarmacologie en toxicologie en bijbehorende dynamiek is het nog niet opportuun om hiervoor proefdiervrije methodes in te zetten. Voor andere stoffen wordt een gelijke aanpak gevolgd, waarbij de verwachting is dat de ervaring opgedaan met zenuwgassen er aan bij zal dragen dat er sneller en efficiënter stappen gezet kunnen worden.

Op advies van de IvD en de DEC stellen we dat dit een melding betreft. De shift in diersoort zal in begeleidende tabel bij de vergunning worden opgenomen..

Met vriendelijke groet



Verantwoordelijk onderzoeker

Totaal 2016-2018	Rat		Cavia		Totaal
Aantal dieren	131		469		600
Aantal studies	4		16		20
Appendix 1 total	Rat	Rest op AVD	Cavia	Rest op AVD	
Totaal aantal dieren	35	165	0	200	
Aantal studies	1	7	0	8	
Ongerief score 1	1	3%		0%	
Ongerief score 2	0	0%		0%	
Ongerief score 3	34	97%		0%	
Ongerief score 4	0	0%		0%	
Appendix 2 total	Rat	Rest op AVD	Cavia	Rest op AVD	
Totaal aantal dieren	26	74	77	3	
Aantal studies	1	4	3	0	
Ongerief score 1	8	31%	15	19%	
Ongerief score 2	0	0%	0	0%	
Ongerief score 3	18	69%	50	65%	
Ongerief score 4	0	0%	12	16%	
Appendix 3 total	Rat	Rest op AVD	Cavia	Rest op AVD	
Totaal aantal dieren	70	330	392	-92	
Aantal studies	2	8	13	-5	
Ongerief score 1	4	6%	2	1%	
Ongerief score 2	0	0%	0	0%	
Ongerief score 3	66	94%	377	96%	
Ongerief score 4	0	0%	13	3%	

Op basis van de te gebruiken modelkeuzes heeft de IvD per studie afgewogen of de juiste diersoort is gebruikt. Er is duidelijk een shift van rat naar cavia voor de studies in vergelijking met vooraf ingeschat. Deze shift heeft geen invloed op het totaal aantal dieren of op het ongerief. Bovendien vallen ratten en cavia's in de zelfde groep dieren. Daarmee is het doen van een melding, mits de aantallen en het ongerief binnen de vergunning blijft voldoende.