

Betydning af de internationale godkendelsessystemer på de 3R'er

**BioForum Konference
Christiansborg, 4. juni 2003**

**Per Spindler
Biolmage A/S**

"We can't solve problems by using the same kind of thinking we used when we created them."

Albert Einstein

- At fremme folkesundhed og miljøbeskyttelse er ”godkendelsessystemernes” væsentligste formål. Økonomisk vækst er også et formål.
- Anvendelse af dyr i forsøg kommer oftest ikke i anden række men indgår parallelt fordi dyreforsøg *per se* giver anledning til etiske bekymringer. Der tages i dag udbredt hensyn til dyrevelfærd –især refinement- og de 3R’er ved udformning af policy og regelsæt.

Etiske bekymringer vedr. dyreforsøg forekommer størst i vores region (EU) af verden.

Reguleringen:

1 Overordnet lovgivning /politik

- Eks. Dir 86/609/EEC, God Laboratoriepraksis, World Medical Association, REACH, ”kosmetik-forbud”, WTO

2 Test programmer

- Eks. REACH, bioteknologiske lægemidler (ICH), trinvis test strategi

3 Individuelle test metoder

- Eks. OECD Test Guidelines, CPMP Note for Guidances

Eksempel på det ”politiske” godkendelsessystem

KOSMETIK

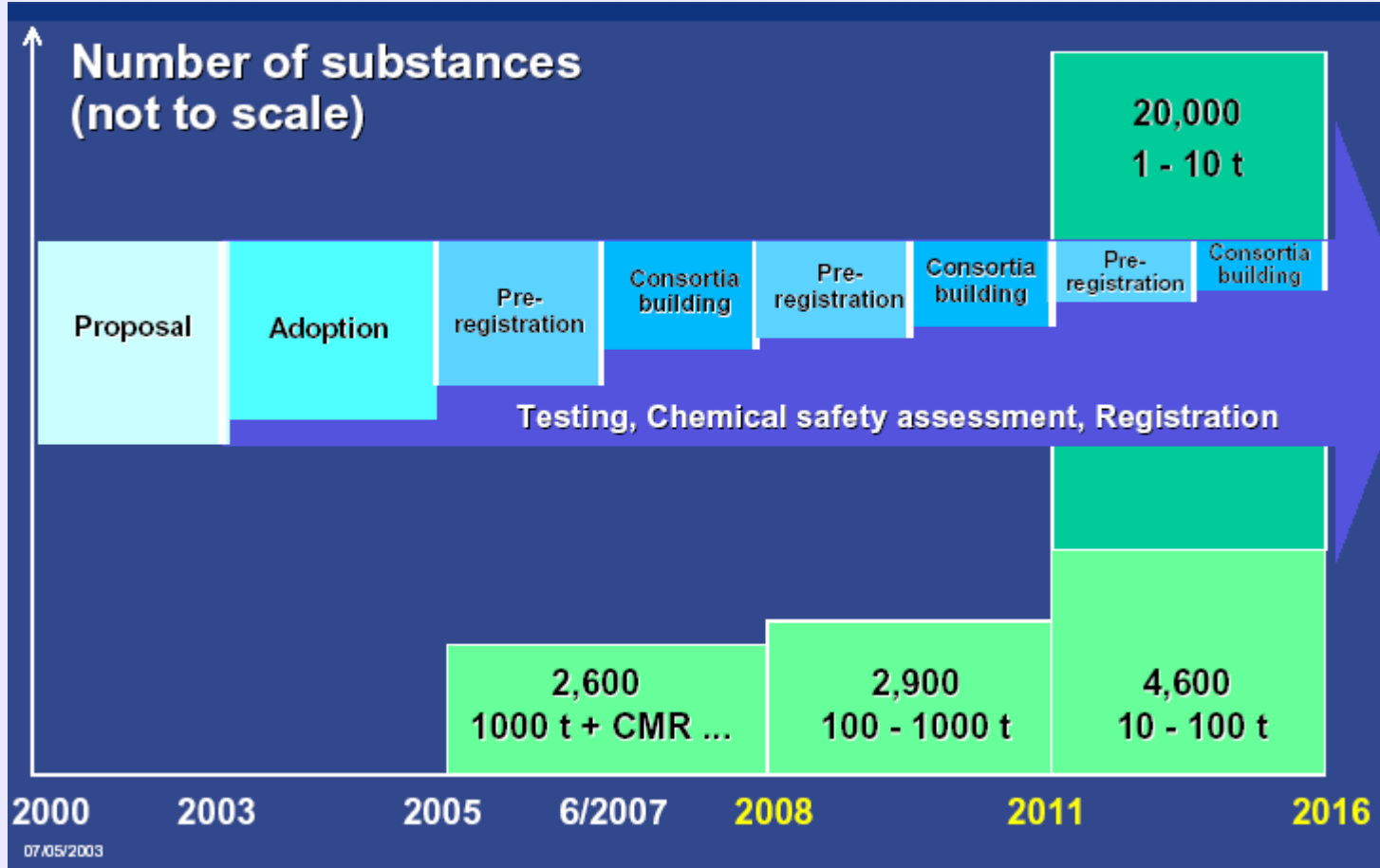
- **10 års drøftelse af test- vs. markedsføringsforbud /overenstemmelse med WTO**
- 15. januar 2003: EU-forbud mod anvendelse af dyreforsøg til sikkerhedsvurdering fra 2009 (gælder også importerede produkter)
 - Tillader stadig toksikologiske undersøgelser på de områder hvor alternativer til dyreforsøg ikke er tilgængelige (2013-)

Eksempel på test program og test metoder

KEMIKALIER

- **Nyt EU initiativ "REACH" (pt. internet-høring)**
 - **Mange kemikalier uden tilstrækkelig sikkerhedsvurdering (>30.000)**
 - **Formål at beskytte folkesundhed og miljø**
 - **Parallelt: EU's videnskabelige mål at udvikle alternativer og dermed fremme de 3R'er**

EU's forslag til regulering af kemikalier (REACH)



Antal forsøgsdyr* 3-5 (1000-2000) 1-3 (500-1000) 1-3 (300-600)

5-11 millioner forsøgsdyr (=0.5-1 million /år)

***millioner (antal dyr/substans) -groft estimat!**

REACH / OECD / ECVAM

Erfaring ?

Udvikling af ”alternativer” er en langsommelig og kostbar proces, eks. OECD’s LD50 test (TG401) og *in vitro* hudabsorption (TG428) (begge 10 år undervejs)?

Ikke alle sikkerhedsvurderinger i dyr kan erstattes – men dyrevelfærden kan forbedres (3R’er)?

OECD Test Guideline 401 will be deleted: A MAJOR STEP IN ANIMAL WELFARE: OECD REACHES AGREEMENT ON THE ABOLISHMENT OF THE LD50 ACUTE TOXICITY TEST

1992-2001 !

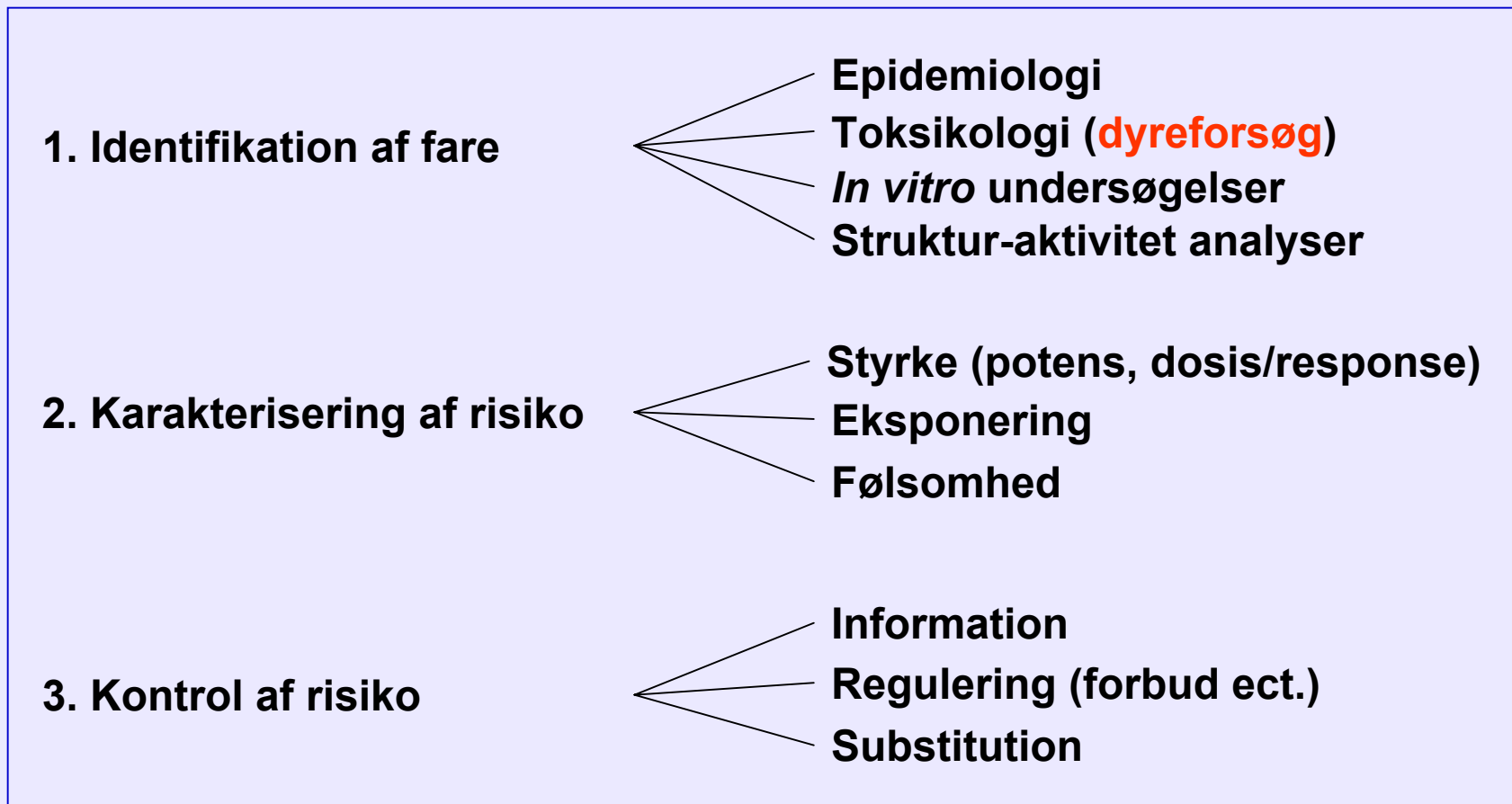
- Humane endpoints
- Færre dyr pr. undersøgelse

Vil ”alternative-til-in-vivo” metoder til være tilgængelige for REACH programmet?

Kan REACH test strategien forbedres således at færre dyr vil blive anvendt?

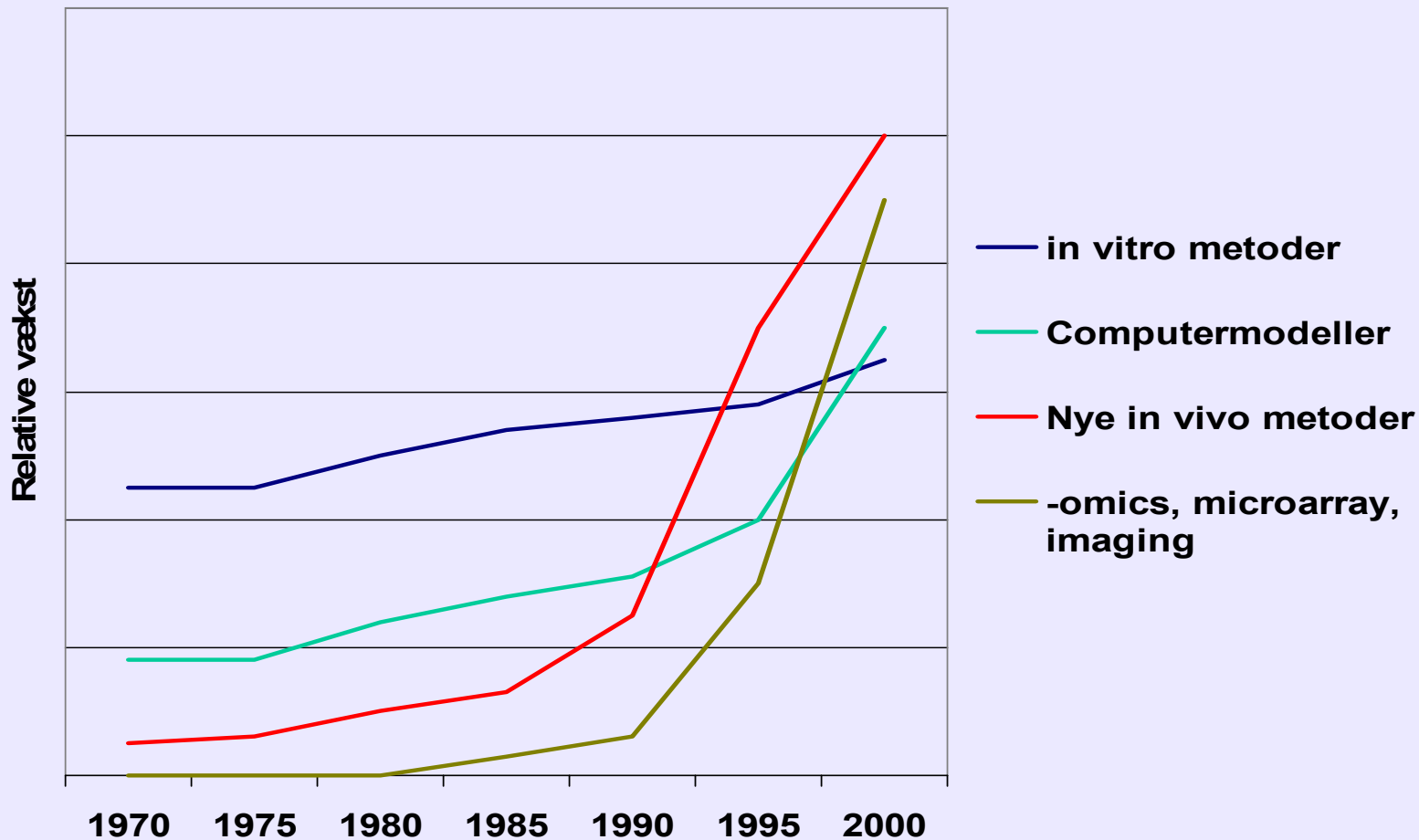
Er der mulighed for yderligere international harmonisering mht REACH?

Dyreforsøg set i sammenhæng med sikkerhedsvurdering (generelt)



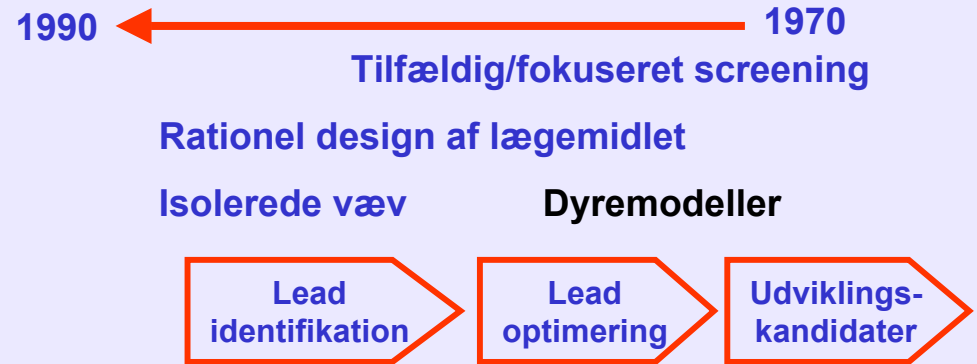
...test programmer (eks. REACH) tager alle elementer i betragtning

...væsentlig teknologisk udvikling inden for biomedicinsk forskning og udvikling...



Alternative Approaches in Toxicology.
Kilde: Schwetz, US FDA, 2001

... nye videnskabelige metoder anvendes i forskning/udviklingsstrategier ...



... nye videnskabelige metoder anvendes i forskning/udviklingsstrategier ...



"OMICs"

Celle- og molekylærbiologi

Isolerede væv

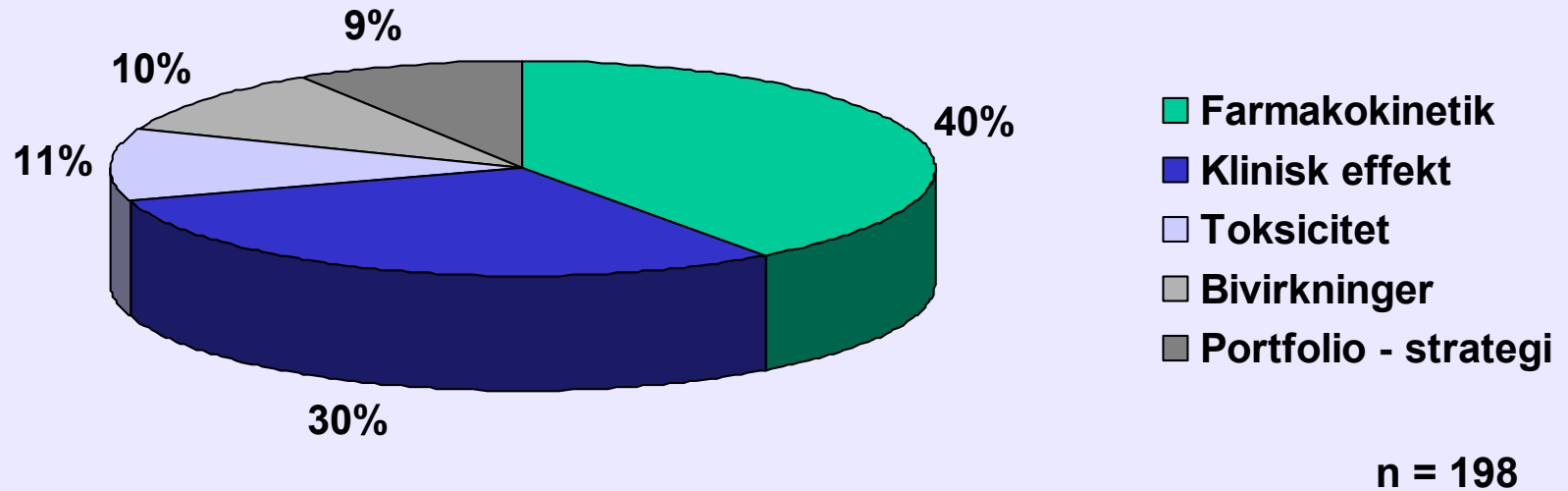
Dyremodeller



In silico biologi
In silico screening
Bioinformatik
Model organismer
Klonede receptorer
Humane receptorer
Tilvirkede celler og
receptorer
Transgene dyr

Ultra-HTS
HTS
Stofbiblioteker
Kombinatorisk kemi
Fysiske og kemiske egenskaber af stoffer
In silico/in vitro DMPK/ADME
Toksikologiske alerts

Hvorfor indstilles udvikling af lægemiddelkandidater?



Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) (Lægemidler)



WHO, EFTA, Canada
(associerede)

USA, Japan

(Myndigheder
og industri)

Den europæiske industri



EU Kommissionen

Det Europæiske Agentur for
Lægemiddelevaluering



Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) (Lægemidler)

Formål

- **Ensarte fortolkning og anvendelse af test- og regulatoriske guidelines**
 - **Formindske duplikering af forsøg**
 - **Forbedre udnyttelse af resurcer (mennesker, dyr, økonomi)**
 - **Fjerne udnødvendige forsinkelser i patienters adgang til nye lægemidler**
- **Og fortsat værne om lægemidlers kvalitet, sikkerhed og effekt og myndighedernes opgave at beskytte folkesundheden**

Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) (Lægemedler)



Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) (Lægemidler)

Reduction:

Harmonisering af test guidelines for reproduktionstoksikologi: "Den videnskabelige metode til at detektion af mulige virkninger af lægemidler på reproduktion ved anvendelse af dyreforsøg"

<1991: store regionale forskelle på test guidelines og udbredt gentagelse af dyreforsøg for at tilfredstille regionale myndighedskrav

>1993: fælles test guideline, e.g. hvilke dyr, hvilken dosis, hvormange.

- **Klar videnskabelig konsensus, implementerbar i alle tre regioner**
- **Opfylder ICH formål; at spare ressourcer og undgå gentagelser af forsøg mens sikkerhedsniveauet for patienter ikke forringes**

Estimeret 25% Reduktion i antal af forsøgsdyr til denne forsøgstype

Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) (Lægemidler)

Reduction, Refinement og Replacement:

Test guidelines for carcinogenicitets-undersøgelser (2-års forsøg)

- Tidligere: To 2-års forsøg i typisk rotter og mus
 - ICH (1995): Situationer hvor forsøg kan udelades
 - ICH (1997): Ny *in vivo* model som alternativ til det ene 2-års forsøg
 - ICH (1997): Højeste dosis

 - ILSI evalueringsprogram 1996-2001 (ongoing) -evalueringproces af de alternative modeller før, under og efter regulatorisk implementering
 - EU position: Et 2-års forsøg i rotte tilstrækkelig!
 - Refinement af begrebet "alternativ" model – introduktion af "evaluering" og "weight-of-evidence"
- Reduktion i antal forsøgsdyr samt i omkostninger og resurcer – ikke forringet sikkerhed for patienter**
- Replacement af 2-års forsøg med 6-9-måneders forsøg**
- Refinement fsva kriterier for valg af højeste dosis**

Den Internationale Harmoniseringskonference (ICH) (Lægemidler)

50%'s Reduktion af forsøgsdyr på 5 år !

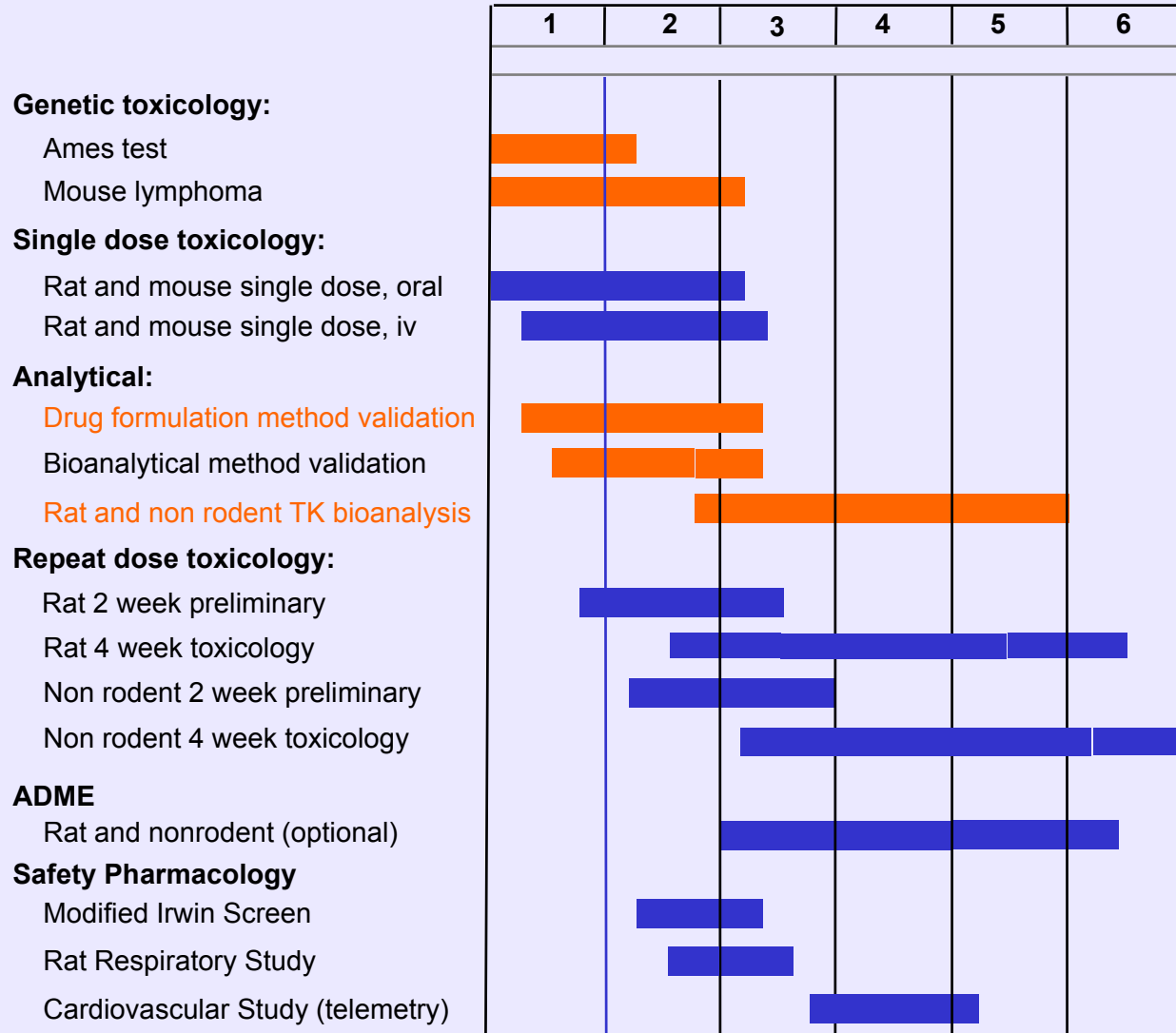
Forsøgsdyr i toksikologiske undersøgelser*

<u>Forsøgstype:</u>	<u>Før 1991</u>	<u>Efter 1995</u>
Akutte forsøg	216-332	50-100
Subkroniske forsøg	536	232
Kroniske forsøg#	384	192
Reproduktions-toksikologi	684	456
<i>In vivo</i> geno-toksikologi	90	45
Carcinogenicitet#	900-1000	560-660
Samlet	2800-3000	1535-1685

***Groft anslået** ud fra et simplificeret sæt af toksikologiske forsøg. Både gnavere (eks. rotter) og ikke-gnavere (eks. hunde og kaniner) er medtaget. Pilot- og mekanistiske forsøg, kinetik og metabolisme-forsøg og afkom fra reproduktionstoksikologiske forsøg m.v. er ikke medtaget.

Forudsat forsøgslængden for ikke-gnavere sat ned fra 12 til 6 måneder, og 2-års carcinogenicitets-forsøg i mus udskiftet med en alternativ model.

Eksempel på toksikologisk program for lægemiddelkandidat (kemisk substans) før start på kliniske forsøg



Eksempel på toksikologisk program for nyt biotechnologisk lægemiddel (MAb) før start af kliniske forsøg (vs. kemisk substans)

Genetic toxicology:

Ames test

Mouse lymphoma

Single dose toxicology:

Rat and mouse single dose, sc

Rat and mouse single dose, iv

Analytical:

Cross Reactivity Study

Bioanalytical method validation

Sample bioanalysis

Repeat dose toxicology:

Rat 2 week preliminary

Rat 4 week toxicology

Non rodent 2 week preliminary

Primate 14 day toxicology

ADME

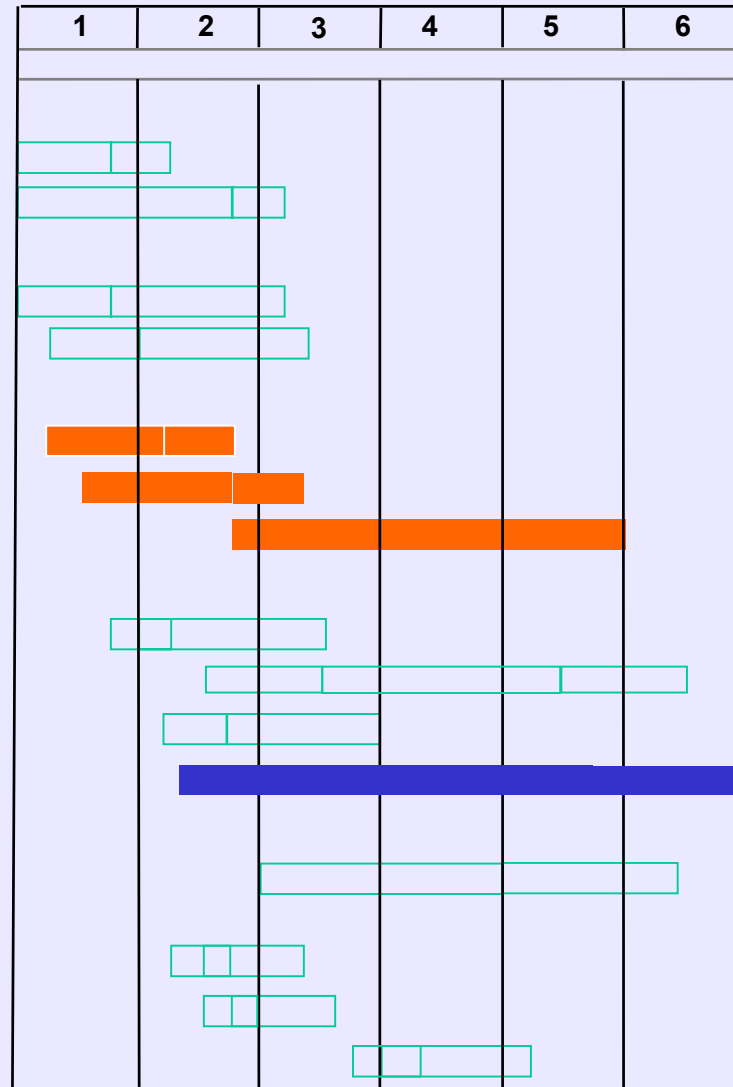
Rat and nonrodent (optional)

Safety Pharmacology

Modified Irwin Screen

Rat Respiratory Study

Cardiovascular Study (telemetry)

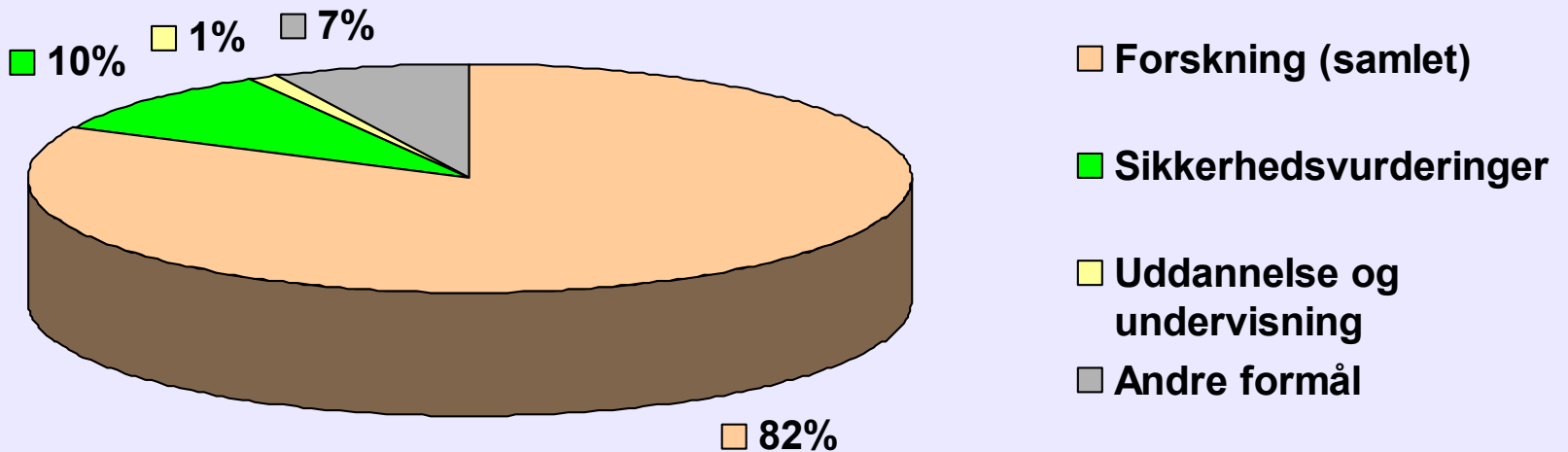


Det Europæiske Lægemiddelagentur (CPMP)

Position Paper: *Replacement of Animal Studies by In Vitro Models*

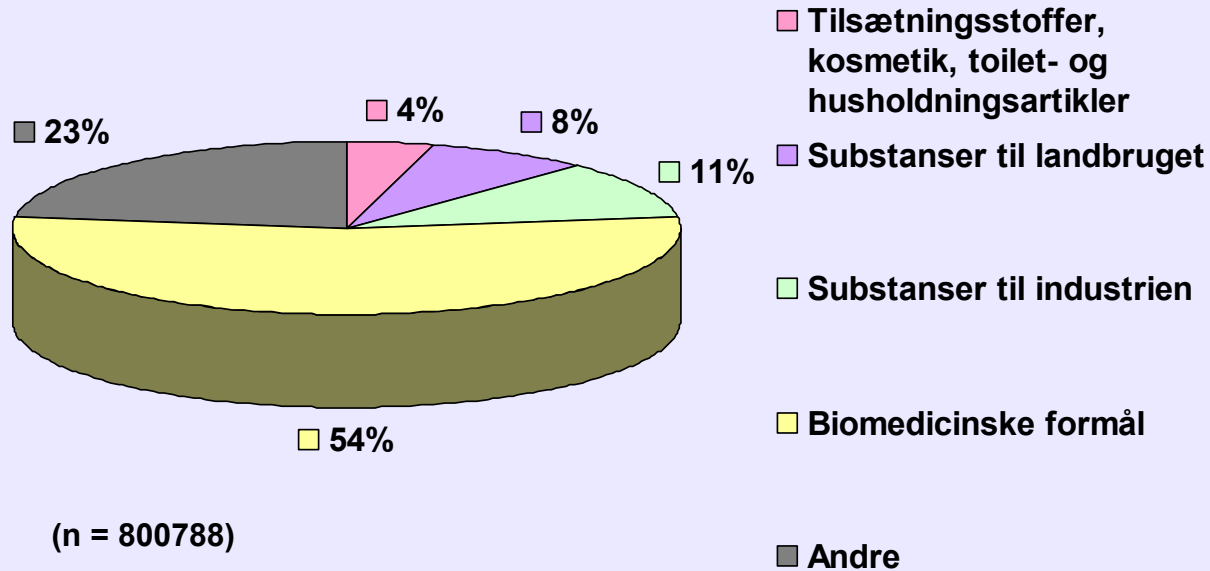
Akut toksicitet	Ingen Replacement!* Screening (fx cellekulturer)
Generel toksicitet	Ingen Replacement!* Mekanismeudredning (fx cellekulturer)
Reproduktionstoksikologi	Ingen Replacement!* Screening, komparative & mekanistiske undersøgelser
Genotoksicitet	<i>In vitro</i> tests er almindeligt anvendt!
Carcinogenicitet	Mulighed for alternativ <i>in vivo</i> model i stedet ét af to 2-års forsøg! Opfordring til mere forskning i alternativer
Lokal tolerance	Ingen Replacement (dog ofte del af andet forsøg)! <i>In vitro</i> alternativer til øje-test er tilgængelige!
Farmakokinetik, toksikokinetik, metabolisme	Ingen Replacement!* <i>In vitro</i> / <i>ex vivo</i> forsøg anvendes i screening og mekanismeudredning
Sikkerhedsfarmakologi	Mange <i>in vitro</i> / <i>ex vivo</i> modeller anvendes systematisk
Biologisk standardisering	<i>In vitro</i> og fysio-kemiske metoder er accepteret!

Hvordan måler vi forbruget og anvendelsen af forsøgsdyr?



Formål med dyreforsøg i EU (1999)
Kilde: KOM(2003) 19 endelig

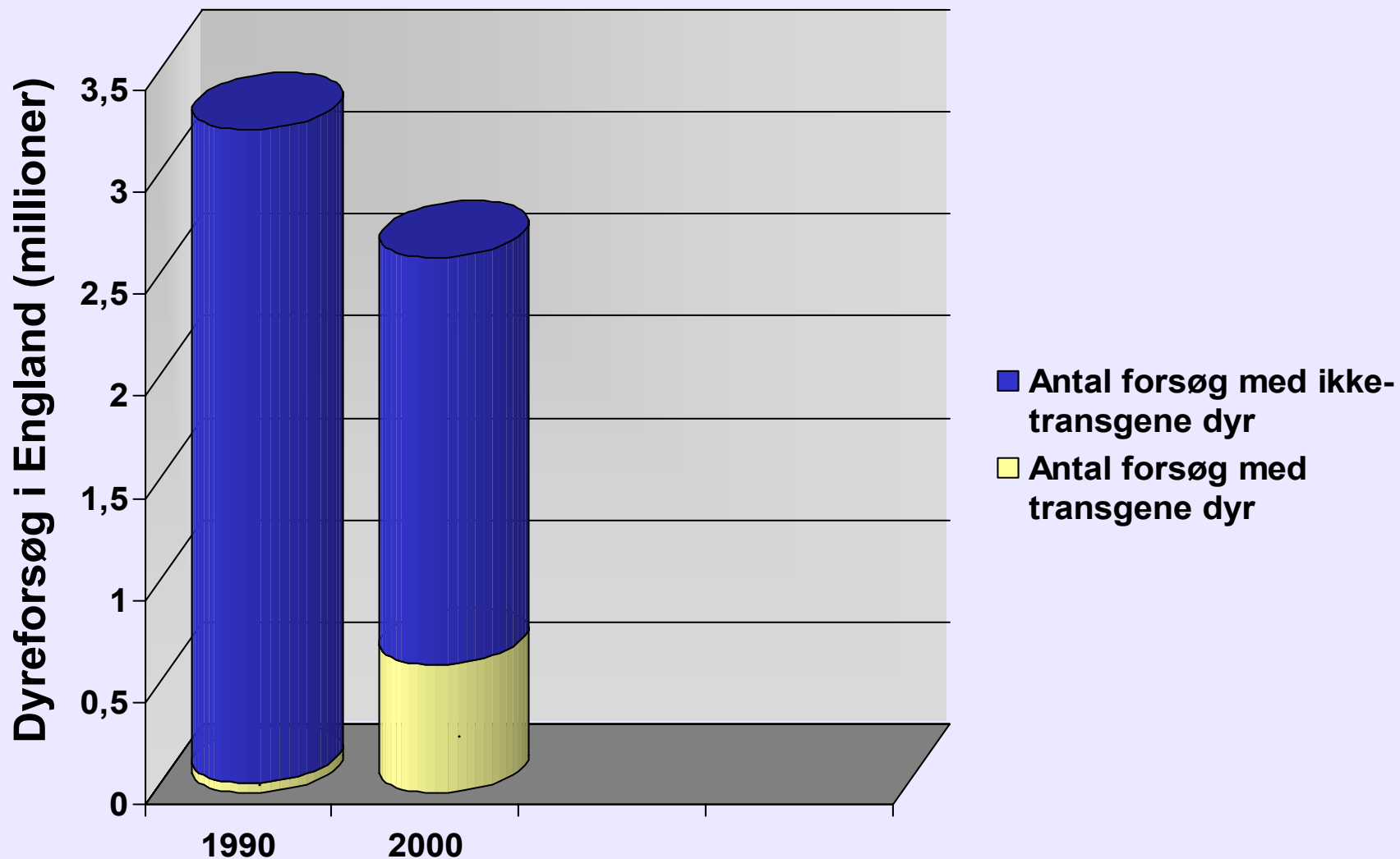
Hvordan måler vi forbruget og anvendelsen af forsøgsdyr?



Forsøg udført p.g.a. lovkrav	
Ja	Nej
85%	15%

Dyr anvendt i forsøg til toksikologisk og anden sikkerhedsvurdering (EU 1999)
Kilde: KOM(2003) 19 endelig

Hvordan måler vi forbruget og anvendelsen af forsøgsdyr?



Kilde: UK Home Office

Statistik i USA

Registeres:

- Hunde, katte, aber, kaniner, marsvin, hamster m.v. fra forsøg der er støttet af et Federal Agency (Animal Welfare Act, USDA)

Registreres ikke:

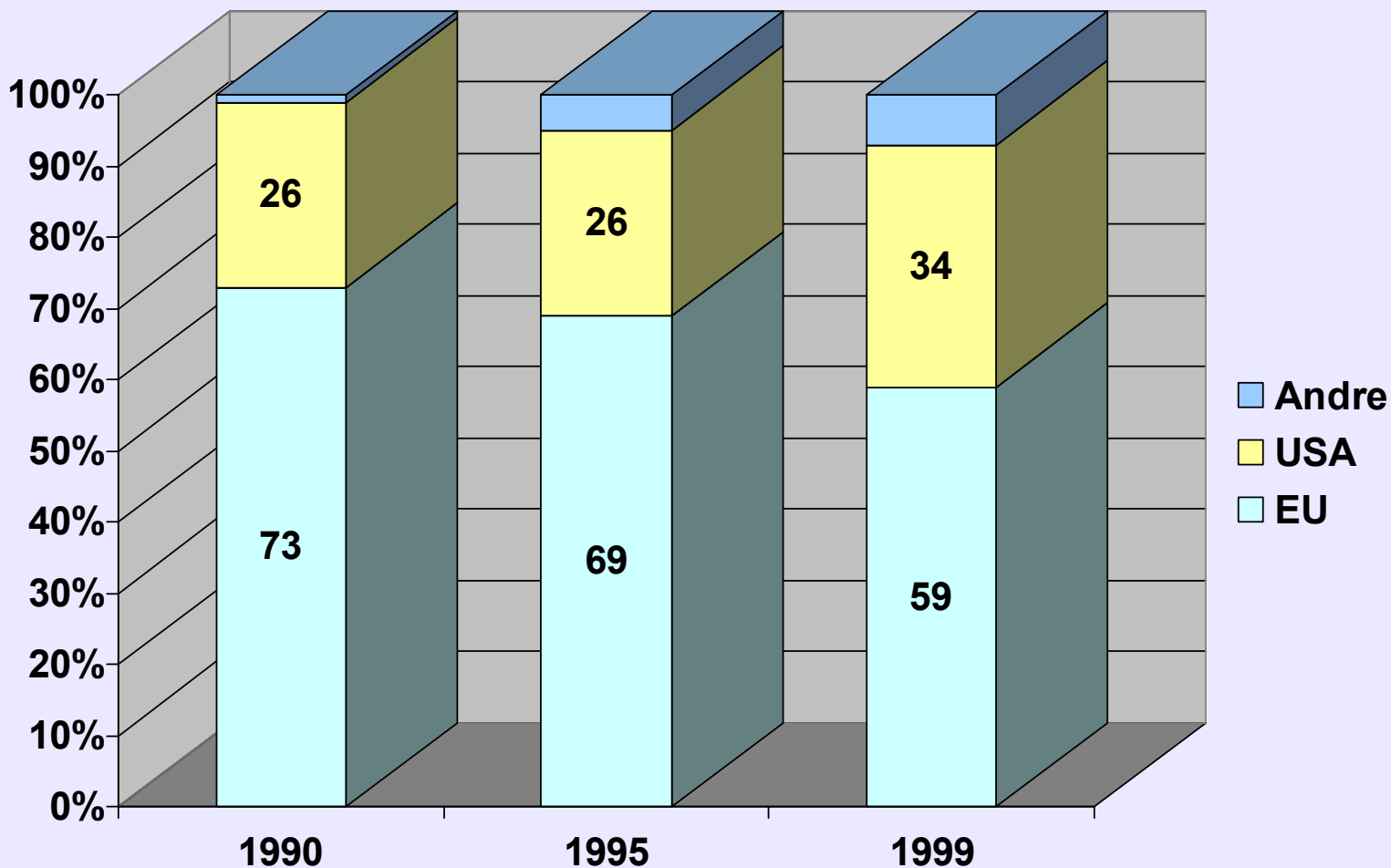
- Rotter, mus (og fugle) til forsøg

- National Association for Biomedical Research (NABR, USA) har anslået at der i USA blev anvendt 23 millioner forsøgsrotter og -mus i 1998*

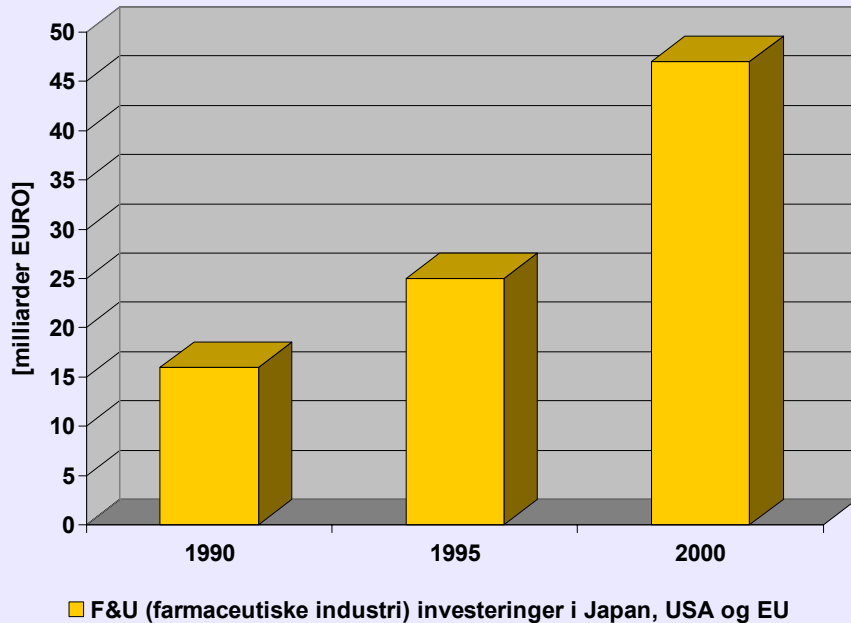
(Guidelines for håndtering, anvendelse m.v. af forsøgsdyr i USA er inkluderet i anden national regulering)

*Kilde: <http://altweb.jhsph.edu/news/2000/october/20001020a.htm>, citeret 18. maj 2003

Lægemiddelindustrien: F&U aktiviteter (udgifter) for EU-baserede virksomheder anbringes i stigende grad uden for EU...

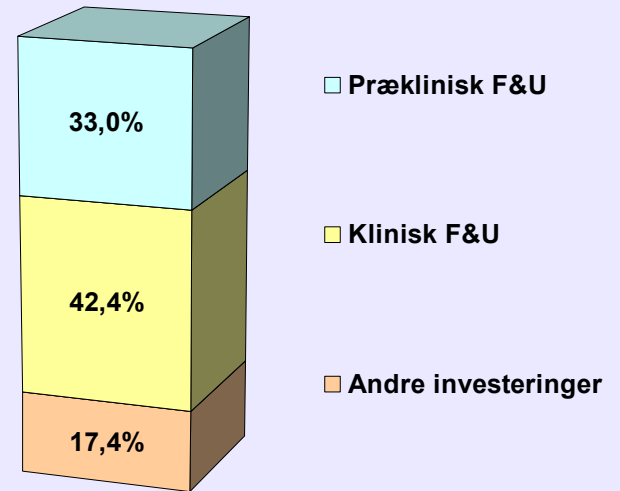


Lægemiddelindustrien: F&U udgifter og aktivitet er stærkt stigende...



Kilde: EFPIA (2002)

Biomedicin F&U investeringer (USA, i alt 30 milliarder USD)



Kilde: PhRMA Annual Membership Survey 2003

Hvordan kan vi fremme de 3R'er?

1. Generelt

- **Vær realistisk: Acceptere at dyreforsøg ikke fuldstændigt kan erstattes af alternativer**
- **Bevar politisk bevågenhed omkring balancen mellem at sikre folkesundhed / miljø / økonomisk vækst og samtidig fremme de tre R'er**
- **Teknologisk udvikling *per se***
- **(Naturlig) økonomisk incitament til at fremme de 3R'er**
- **Invester i globalt samarbejde**
- **Involver alle stakeholders**
- **Gennemsigtighed og åbenhed i processer og beslutninger**
- **Uddannelse, information, træning**
- **Udholdenhed med hensyn til de 3R'er**

Hvordan kan vi fremme de 3R'er?

2. Forskning til at fremme af de 3R'er

- **Mulige emner:**
 - **Funding**
 - **Prædiktivitet (prospektiv): Korrelation mellem in silico – in vitro – dyreforsøg – mennesker**
 - **In silico / in vitro alternativer og "non-vivo" komplementerende metoder**
 - **Computer-baserede metoder**
 - **Celle-baserede assays**
 - **HTS**
 - **Forbedre *in vivo* assessment**
 - **Genmodificerede dyr**
 - **Humane end-points**
 - **Biomarkører**
 - **-Omics**

Hvordan kan vi fremme de 3R'er?

3. (International) harmonisering af statistik for anvendelse af forsøgsdyr

4. Internationale databaser

5. Gensidig anerkendelse af data

6. Implementering af Best Regulatory Practice (EPA's godtagelse af in vitro cytotoxicologiske assays for fastsættelse af dosis til in vivo forsøg?)

7. Tidlig klinisk forskning

- **Rationel anvendelse af forsøgsdyr**
- **Biomarkører m.v.**

"We can't solve problems by using the same kind of thinking we used when we created them."

Albert Einstein