

Vaihtoehtoisten menetelmien käyttö viranomaisen näkökulmasta

GLP-seminaari

30.3.2023

Pertti Pellinen, FT
Erikoistutkija
Myyntiluvat-vastuualue

Esityksen sisältö

- Koe-eläinten käyttö EU:ssa
 - 3Rs: lainsäädäntö
 - Vaihtoehtomenetelmien regulatorinen hyväksyminen
 - Mahdollisuudet rajoittaa/korvata eläintestausta lääkekehityksessä
 - EMA 3R's WP: 3-vuotinen työsuunnitelma
 - 3R's: missä mennään regulaattorin silmin?
- ✓ Sisältö perustuu esittäjän omiin näkemyksiin, eikä edusta Fimean virallista kantaa

Kuinka paljon eläimiä käytetään EU:ssa?

- **ALURES – ANIMAL USE REPORTING - EU SYSTEM FREE EU STATISTICS DATABASE ON THE USE OF ANIMALS FOR SCIENTIFIC PURPOSES UNDER DIRECTIVE 2010/63/EU-**
- https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/alures_en.htm
- **EU Member States national statistical reports (2014 and onward)-**
- **v. 2023 lähtien osana ALURES:a**
- *SUOMI 2021: Koe-eläinten käytön tilastot*
- <https://avi.fi/documents/25266232/40340948/2021-ELLA-EU-Taulukot.pdf/0508ae2a-c42a-488e-2349-f566cd30b5c0/2021-ELLA-EU-Taulukot.pdf?t=1667201198631>



Directive 2010/63/EU

**On the protection of animals used for
scientific purposes**

Brussels
5 February, 2020

Susanna Louhimies
DG Environment, European Commission

	EU27	EU27	EU28	EU28	EU28	2008
	2008	2011	2015	2016	2017	versus
						2017
Mice	7.122.188	6.999.312	5.711.612	5.989.413	5.707.471	-19,9%
Rats	2.121.727	1.602.969	1.201.189	1.173.135	1.146.299	-46,0%
Guinea-Pigs	220.985	171.584	149.328	150.985	144.824	-34,5%
Hamsters	32.739	25.251	20.225	19.133	12.887	-60,6%
Other rodents	39.506	28.465	32.287	19.357	30.411	-23,0%
Rabbits	333.213	358.213	346.052	350.405	351.961	5,6%
Cats	4.088	3.713	1.975	1.951	1.879	-54,0%
Dogs	21.315	17.896	14.501	15.691	13.688	-35,8%
Ferrets	3.208	2.540	2.212	1.530	2.016	-37,2%
Other carnivores	2.853	4.982	3.648	1.444	2.386	-16,4%
Horses, donkeys and cross-breeds	5.976	6.686	3.217	3.474	2.414	-59,6%

Number of animals used for research, testing, routine production and education purposes

	2015	2016	2017	
Total	9,590,379	9,817,946	9,388,162	-2,1%

Number of animals used for the creation and maintenance of genetically altered animal lines

	2015	2016	2017	
GA creation	591,033	493,156	634,705	
GA maintenance	996,993	700,536	641,882	
Total GA creation and maintenance	1,588,025	1,193,692	1,276,587	(-19,6%)

All animals used in support of EU research and testing

All animals used	11,178,764	11,011,638	10,664,752	(-4,6%)
------------------	------------	------------	------------	----------------

REPLACEMENT



REDUCTION



REFINEMENT

Directive 2010/63/EU -voimaan 1/1/2013

Täydennetty Regulaatiolla 2019/1010

- Päivitti ja korvasi Direktiivin 86/609/EEC tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta
- Tarkoituksena vahvistaa lainsäädäntöä, parantaa eläinten hyvinvointia ja ankkuroida 3R periaate pysyvästi EU lainsäädäntöön
- Perimmäisenä tavoitteena tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten korvaaminen vaihtoehtoisilla menetelmillä
- Pharma lakiuudistus (kommentoitavana): Asetusehdotus (Regulation) Chapter II General Provisions and Rules on Applications Art 6- Marketing Authorisation Application: *“Applicants shall ensure that the principle of replacement, reduction and refinement of animal testing for scientific purposes has been applied in compliance with Directive 2010/63/EU with regard to any animal study conducted for the purpose of supporting the application.”*

Guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches

5. Regulatory acceptance of 3Rs testing approaches.....	6
5.1. Definition of regulatory acceptance.....	6
5.2. 3Rs testing approaches	6
5.3. Criteria for regulatory acceptance of 3Rs testing approaches	6
5.4. Demonstration of scientific validity of modified and new approaches.....	7
5.4.1. Formal validation.....	7
5.4.2. Alternative routes of demonstration of scientific validity	8
5.4.3. Submission of data collected in new 3Rs approaches.....	8
5.5. EMA procedures for seeking advice on proposals for regulatory acceptance of 3Rs testing approaches.....	9
5.5.1. Scientific Advice Working Party (SAWP) qualification of novel methodologies for human medicinal products	<u>9</u>
5.6. Assessment of submitted proposal.....	9

Definition of regulatory acceptance

“In the scope of this guideline **regulatory acceptance of a new 3Rs testing approach can be ultimately defined by its incorporation into a regulatory testing guideline and/or the Ph. Eur. It may also include on a case-by-case basis the acceptance by regulatory authorities of **new approaches not (yet) incorporated in testing guidelines, but used for regulatory decision making**** (e.g. an *in vitro* test accepted through a submission of a MA application or variation or qualification of novel methodologies for human medicines “

Vaihtoehtotestauksen lähestymistapoja

- Yksittäiselle valmisteelle ”räätälöity” testi (biologiset valmisteet, rokotteet)
- Endpoint-spesifiset testimenetelmät
- Ryhmä testejä (testing battery)
- Yhtenäinen (integroitu) testausstrategia
- Jo olemassa olevien menetelmien modifikaatio TAI kokonaan uuden menetelmän kehittäminen
- Testin tieteellinen ja regulatorinen käyttöhistoria

Vaihtoehtomenetelmän regulatorinen hyväksyminen

Arvioitavia kriteereitä:

- Ennalta määritellyt testimenetelmät sisältäen selkeät ja tieteellisesti validit endpointit
- Testin relevanssi: kuinka tarkkaan/virheettömästi testi mittaa toivottua biologista vaikutusta (accuracy)
- Käytön perustelut: kuvaus tilanteista, joissa vaihtoehtotestiä voidaan käyttää hum/vet valmisteiden arviointiin ja rajoitukset, jotka sallivat käytettävissä olevan datan testauksen vaihtoehtomenetelmällä
- Tuottaako vaihtoehtomenetelmä dataa, joka on yhtä käyttökelpoista tai parempaa kuin olemassa olevalla menetelmällä saatu?

Vaihtoehtomenetelmän kelpoisuus (validity)

Huomioitavia tekijöitä arvioitavissa tarvittavan informaation ja kriteereiden määrää

- Regulatorinen ja tieteellinen perustelu menetelmän käytölle
- Arvioitavan menetelmän tyyppi (olemassa olevan modifikaatio, uusi menetelmä)
- Menetelmän ehdotettu käyttö (mekanistinen, täysi tai osittainen korvaavuus osana testausstrategiaa)
- Testin mekanistinen perusta ja yhteys arvioituihin vaikutuksiin (mekanistinen/toiminnallinen ja/tai empiirinen yhteys)

3R testimenetelmän formaalinen validointi

European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL ECVAM) ja European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM):

Validointikriteereiden julkaisu

→ Formaalisen validoinnin päämääränä yleensä menetelmän suora regulatorinen hyväksyminen

Validointi- testin 5 vaihetta:

1. Ehdotetun menetelmän arviointi (sopiva/valmis validoitavaksi)
2. Esi-validointi (protokollan parantelu, jakelu and suoritus)
3. Validointi
4. Riippumaton peer review
5. Suositus regulatorisesta toimenpiteestä (uuden ohjeen laatiminen tai voimassa olevan OECD testausohjeen päivitys)

Vaihtoehtomenetelmät joilla on riittävää tieteellisestä näyttöä vaadittavien kriteereiden puitteissa, mutta joita ei ole arvioitu muodollisissa validointiprosessissa voidaan myös hyväksyä myyntilupahakemuksessa tai regulatorisissa ohjeistoissa milloin mahdollista

→ EMA/NCA arvioi ko. menetelmällä tuotetun datan tapauskohtaisesti

Uudella 3R testimenetelmällä tuotettua dataa voidaan vapaaehtoisesti julkaista yhdessä voimassa olevalla menetelmällä tuotetun datan kanssa

- Uudella menetelmällä tuotettua dataa ei käytetä osana regulatorista päätöksentekoa, mutta arvioidaan itsenäisesti mahdollista myöhempää regulatorista hyväksyntää varten

3R testimenetelmän regulatorinen hyväksyntä EMA:ssa

Vaihtoehtomenetelmä voidaan jättää EMA:aan arvioitavaksi ohjeessa ”Guideline on Qualification of Novel Methodologies for Drug Development” (EMA/CHMP/SAWP/72894/2008) kuvatun prosessin mukaisesti

- SAWP arvioi menetelmän
- Hakijalla mahdollisuus sisällyttää muita kansallisia virastoja arviointiprosessiin (FDA, PMDA)
- Kvalifiointiprosessi johtaa: i) CHMP:n ns. kvalifiointi-mielipiteeseen (opinion) tai ii) CHMP:n kvalifiointi- neuvon menetelmän hyväksyttävyydestä tiettyyn käyttöön
- Kvalifiointi opinionin julkaisun jälkeen menetelmä tulee julkisesti saataville tiedeyhteisössä

Reflection paper providing an overview of the current regulatory testing requirements for medicinal products for human use and opportunities for implementation of the 3Rs (EMA/CHMP/CVMP/3Rs/742466/2015)

Ohjeiston “regulatory acceptance of 3R (replacement, reduction, refinement) testing approaches (EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012) follow-up

Katsaus ihmislääkkeiden regulatoriseen testaukseen vaadittavista eläintesteistä

- **Jo implementoidut mahdollisuudet** rajoittaa eläintestausta
- **Tunnistetut uudet mahdollisuudet:** ovat parhaillaan tieteellisen arvioinnin ja keskustelun kohteena
- **Dokumentin tarkoituksena rohkaista sponsoreita kehittämään ja lähettämään uusia 3Rs menetelmiä regulatoriseen arviointiin and hyväksyntään**
- innovative *in vitro* models such as microphysiological systems (MPS) including organ-on-chip, 3D-culture models, and organoids
- human cell-based systems including those using iPSCs
- *In silico* and read-across methods

Reflection paper providing an overview of the current regulatory testing requirements for medicinal products for human use and opportunities for implementation of the 3Rs (EMA/CHMP/CVMP/3Rs/742466/2015)- vaihtoehtotestit

CHMP/CVMP QWP (laatutyöryhmä)

Topic	Newly identified opportunities for 3Rs implementation
Pyrogens (Rabbits)	For new applications for marketing authorisation of medicinal products, the Monocyte activation test (MAT) and Bacterial Endotoxins test (BET) should be considered as the first choice for validation and submission- end for the test within 5 years?
Bacterial Endotoxins	BET assays based on recombinant Factor C, a non-animal derived reagent, are available
Abnormal toxicity test (ATT) (Mice)	In November 2017 the Ph.Eur. Commission adopted the deletion of the Abnormal Toxicity test completely from all Ph.Eur. Monographs
Physiological distribution (Usually rats or mice)	The test is not justified anymore and should be deleted from the specification

CHMP/ Safety Working Party (NcWP)

Topic	Newly identified opportunities for 3Rs implementation
Carcinogenicity	New testing paradigm under evaluation based on a more comprehensive and integrated weight-of-evidence approach to address the risk of human carcinogenicity of small molecule pharmaceuticals, and to define conditions under which 2-year rat carcinogenicity studies could be omitted
Reproductive toxicity	ICH S5(R2): evaluation of novel <i>in vitro</i> methodologies for embryo-foetal development testing within an integrated testing strategy and potential to replace one <i>in vivo</i> species
Qualification of impurities	Use of animal-free alternatives (e.g., read-cross approaches, SARs, literature-based assessments)

3rd Revision of ICH S5 -Use of Alternative Assays

Günter Waxenecker

Austrian Agency for Health and Food Safety

1st EMA Workshop on Non-Animal Approaches, Oct 5th 2017

- Alternative assays should be GLP compliant and qualified for its intended context of use¹⁾ (e.g.):
- As part of an integrated testing strategy (ITS) for EFD endpoints (Scenarios)
- Deferral of definitive studies
- Complete replacement of one species when used in conjunction with an EFD study in limited circumstances
- Contributing to the weight of evidence in case of equivocal animal data
- Toxicity precludes attaining a relevant exposure
- Low systemic exposure in humans (ophthalmics)

¹⁾ **Context of use:** applies to regulatory conditions under which the results of an assay can be relied upon.

ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals

Step 5

4.2.2. Alternative approaches for addressing EFD Risk

4.2.2.1. Use of alternative assays

A number of alternative in vitro, ex vivo, and non-mammalian in vivo assays (alternative assays) have been developed to detect potential hazards to embryo-fetal development. They have been used as drug discovery screens for adverse effects on EFD and have assisted in the understanding of the mechanism of toxicity, which can be useful for translating nonclinical data to human risk (especially for human-specific targets).

The continued use of alternative assays for these purposes is encouraged.

Approaches that incorporate alternative assays should provide a level of confidence for human safety assurance at least equivalent to that provided by the current testing paradigms described above. Based on the direction of scientific development as of the writing of this document (date coming into effect 30 July 2020), it is expected that for regulatory purposes multiple alternative assays will be used within a tiered or battery approach.

3Rs Working Party-joint working party of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)

3-year work plan (5/2022-12/2024) for for the Non-clinical domain

Long-term strategic goals of 3Rs WP

- Move 3R-methods from discovery toxicology towards regulatory use and promote acceptance of animal-free innovations or new approach methodologies (NAMs) (e.g. ICH S5[R3]: for hazard identification, toxicity prediction, ADME modelling, disease modelling).
- Adapt the GLP inspections methodology to new technologies, novel pre-clinical models including those adhering to the 3Rs and emergency health treats.

Guideline activities

- Revision of Reflection paper providing an overview of the current regulatory testing requirements for medicinal products for human use and opportunities for implementation of the 3Rs
- Revision of Reflection paper providing an overview of the current regulatory testing requirements for veterinary medicinal products and opportunities for implementation of the 3Rs

Training activities

- Develop training activities on 3Rs methods and best 3Rs practices across the EU network to promote their regulatory acceptance, as stated in the RSS 2025.

Communication and Stakeholder activities

European level

- Organise annual 3RsWP brainstorming sessions on emerging 3Rs topics with interested parties and all relevant 3Rs stakeholders

International level

- Creation of a worldwide cluster of regulators to establish regulatory acceptance criteria for new approach methodologies (3Rs, e.g. organ-on-chips) and to harmonise views and regulatory acceptance criteria between the EU and worldwide regulators.

3Rs toteutuminen → Tilanne regulaattorin silmin

-Three Rs: "Reduction" toteutunut parhaiten; uusia endpointteja sisältävät tutkimusmallit vähentäneet eläinten käyttöä, jne.

Reconstructed human 3D tissue models, MPS, organ-on-a-chip yms. *in vitro* systeemit: laajalti tutkimuskäytössä korvaamassa eläintestejä: lääkekehityksen nopeutuminen/eläinten käytön väheneminen

ICH Guidance S10 on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals:

- 3T3 neutral red uptake phototoxicity test; OECD ohjeisto olemassa
- Silmän valotoksisuutta arvioivaa testiä ei ole
- Vaihtoehtomenetelmien käyttö- mukaan lukien ns. supportiivisen datan tuottaminen-toistaiseksi hyvin vähäistä lääkevalmisteiden myyntilupahakemuksissa- ns. konventionaaliset eläintestit yhä laajalti käytössä (toistetun annoksen tox testaus, lisääntymistoksisuus, in vivo genotoksisuus, karsinogeenisuus)

KIITOS!