

Visjoner for alternativer til dyreforsøk

Jon Inge Erdal
Veterinær, dr. scient
Utviklingssjef
ScanVacc AS



ScanVacc AS

- ScanVacc AS utvikler, dokumenterer og markedsfører veterinære legemidler til bruk på fisk
  - vaksiner
  - avlusningsmidler
  - soppmiddel
- ScanVacc AS er distributør for Novartis Animal Health i Norge, Sverige, Finland og på Fæøyene for disse produktene
  - vaksinene produseres i Canada
  - avlusnings- og soppmidler produseres i Skottland
  - mye av den kliniske dokumentasjonen av produktene gjøres i Norge



Scan Aqua AS

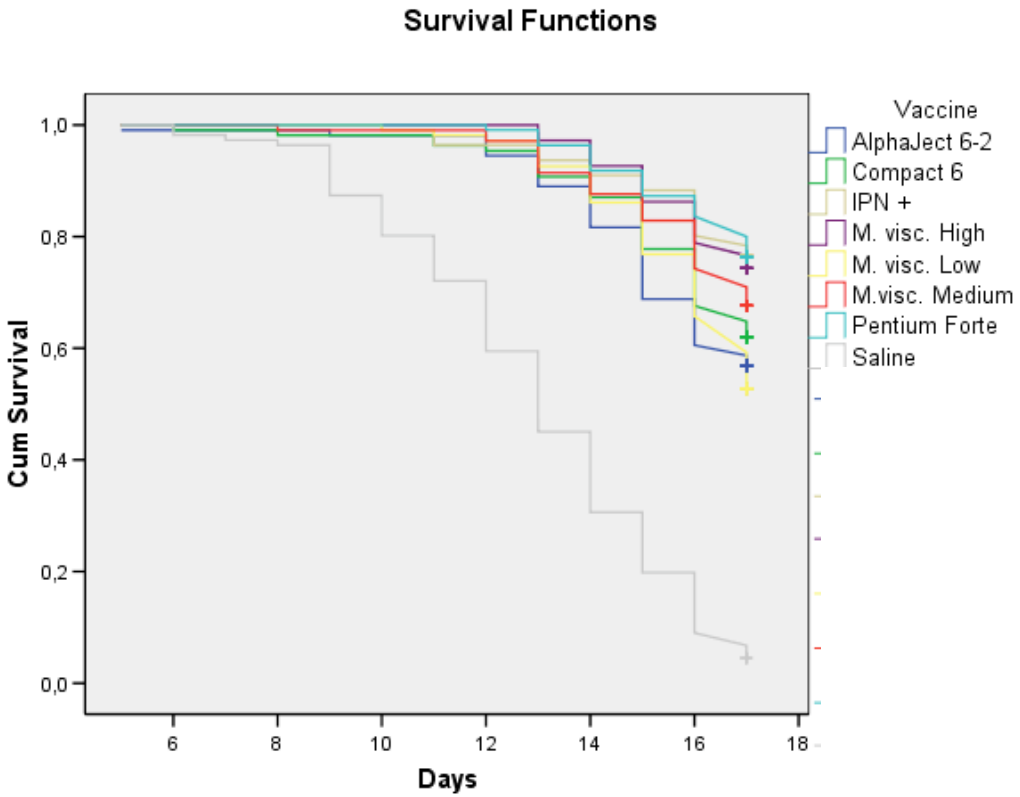
- Scan Aqua AS utvikler, dokumenterer og markedsfører veterinære legemidler til bruk på fisk
  - bedøvelsesmidler
    - brukt som i dag i forbindelse med vaksinering etc.
    - for å redusere stress ved transport, håndtering etc.
    - for å redusere stress og forbedre kvalitet i forbindelse med slakting
  - bedøvelsesmidler produseres i USA og på New Zealand
  - Dokumentasjon av produktene gjøres delvis i Norge



Utviklingsfase av legemidler
- er det mulig å bruke alternativer til dyreforsøk?

- Mye innledende forskning og dokumentasjon kan gjøres i *in-vitro* modeller
- På et eller annet stadium må legemidlet prøves på dyr (”*proof of concept*”) for å beslutte videre kommersiell strategi
- Dyremodeller kan raffineres
  - velge metoder som diskriminerer godt på aktuell test
    - f. eks velge optimal type smittemodell
  - antall dyr må reduseres til et minimum
    - gjøre datasimulering for å estimere nøyaktig behov for forsøksdyr
  - velge statistisk analysemetode med krav til god følsomhet og stor teststyrke
  - varighet må være kortest mulig
  - dyrevelferd må tillegges stor vekt

Skjebnen til 871 fisk i et smitteforsøk…..
- Kaplan-Meier overlevelsesfunksjon





Dokumentasjonsfase av legemidler

- Guidelines for dokumentasjon er retningsgivende, farmakopéer setter absolutte spesifikasjoner som må etterleves (”*mandatory*”)
- Avvik fra guidelines og/eller farmakope vil i de fleste tilfeller kreve en forklaring og en begrunnelse fra søker i forbindelse med godkjenning av det aktuelle legemiddel
- Naturlig konsekvens er at guidelines og farmakopéer følges
- Naturlig konsekvens er også at de tre R’er får underordnet prioritet



Sluttkontroll av legemidler - vaksiner til fisk

- Kvalitet
  - sterilitet og renhet testes mikrobiologisk
  - resterende analyser er stort sett av fysikalsk-kjemisk natur (krever ikke bruk av forsøksfisk)
- Sikkerhet
  - testing av vaksinen i dobbel dose
    - krever bruk av forsøksfisk slik den gjøres i dag
    - Farmakope (Ph. Eur. 5.2.6) stiller krav om minimum antall fisk
      - 100 fisk pr batch (50+50)
- Effekt
  - testing av effekt (normal dose)
    - krever bruk av forsøksfisk slik den gjøres i dag
    - Farmakope (Ph. Eur. 5.2.7, 1521, 1580, 1581) stiller krav om minimum antall fisk
      - 60 fisk per antigen og batch (30+30)

- Kvalitet, sikkerhet og effekt må dokumenteres for alle batcher.



Sluttkontroll av vaksiner til fisk
- kan antall fisk som benyttes reduseres?

- Ja, i den grad dette ikke er i konflikt med krav i Ph. Eur
  - Alternativt kan testing av effekt gjøres ved å dokumentere utvikling av antistoffrespons
    - vil kreve et mindre antall fisk
      - blodprøve fra en fisk kan benyttes til å måle respons mot alle antigener i en vaksine
    - slipper å gjøre smitteforsøk
    - test må valideres



Kan slutt-testing gjøres uten bruk av forsøksdyr?

- Ja, og produsentene av legemidler ønsker faktisk i mange tilfeller det
- Hvordan?
  - Legge mer vekt på godkjenning og kontroll av produksjonsprosessen enn på testing av sluttproduktet
  - Legemidler produseres etter GMP (*Good Manufacturing Practise)* Direktiv 91/412 EEC
    - GMP er en rigid kvalitetsstandard
      - flere *"in process"* kontroller
      - validerte analysemetoder
    - Vår erfaring er at vaksinebatcher meget sjelden underkjennes i sluttkontroll dersom produksjon har gått uten registrerte avvik

Slutt-testing - forts.

- Sikkerhet av en vaksine (toksisitet) kan testes *in vitro* i cellekultur
  - resultater må ekstrapoleres
  - test må valideres
  - vil ikke avdekke alle risikoer
    - dagens test (Ph. Eur.) med observasjon i 21 dager vil heller ikke avdekke alle avvik
- Effekt av en vaksine kan testes *in vitro*
  - antigen kan testes kvalitativt og kvantitiativt i f. eks. ELISA
    - benyttes delvis i dag for IPN-virus (pga. smittemodell med dårlig reproduserbarhet)
  - Real Time PCR kan også benyttes til å kvantifisere mengde antigen
  - resultater må ekstrapoleres
  - testmetode må valideres
- Svaret er altså ja med visse reservasjoner



Bruk av alternative metoder - blir noe gjort?

- Det er godkjennende myndigheter som må ta tak i dette i samarbeid med legemiddelindustrien
- Eksempel:
  - *Data requirement for removing the target animal safety test for imunological veterinary medicinal products in EU (EMEA/CVMP/865/03 Final)*
    - data fra 10 påfølgende batcher
    - system for overvåkning av sikkerhet og effekt *(Phamacovigilance)* skal ha vært i funksjon i samme periode
    - ekspertrapport som dekker samme periode skal vedlegges søknaden



Bruk av alternativer metoder - vil produktene bli dårligere?

- Ikke nødvendigvis, men vi må kanskje akseptere større frekvens og risiko for produktfeil
  - kritisk spørsmål er type feil og alvorlighetsgrad av feil

- Alle legemiddelprodusenter er pålagt å ha etablert rutiner for overvåkning av effekt/bivirkninger av legemidler (*Pharmacovigillance*)
  - øker mulighet for tidlig å avdekke feil og mangler på et tidlig stadium og muligheter for å begrense mulig skade



Visjon for alternativer til dyreforsøk - avsluttende kommentarer

- ✓ Alternativer til bruk av dyr i forbindelse med utvikling og testing av legemidler til dyr finnes allerede
- ✓ Det er i stor grad opp til godkjennende myndigheter i EU om disse metodene skal benyttes i større grad eller ikke