

SLiM: Sneller van Innovatie naar Mens

Cyrille Krul, Marc Teunis en Raymond Pieters

SLiM
SNELLER VAN INNOVATIE NAAR MENS

Inleiding

De doelstelling van het SLiM project, Sneller van Innovatie naar Mens, was om de implementatie van alternatieven voor dierexperimenten te versnellen. Het ministerie van Economische Zaken, de provincie en de gemeente Utrecht hebben TNO en Hogeschool Utrecht met haar partners (Taskforce Innovation Utrecht, Universiteit Utrecht, GSK, Danone, RIVM, NKCA, en Wageningen Universiteit) de afgelopen drieënhalve jaar (2011-2014) een subsidie toegekend waarmee verschillende deelonderzoeken konden worden gefinancierd.

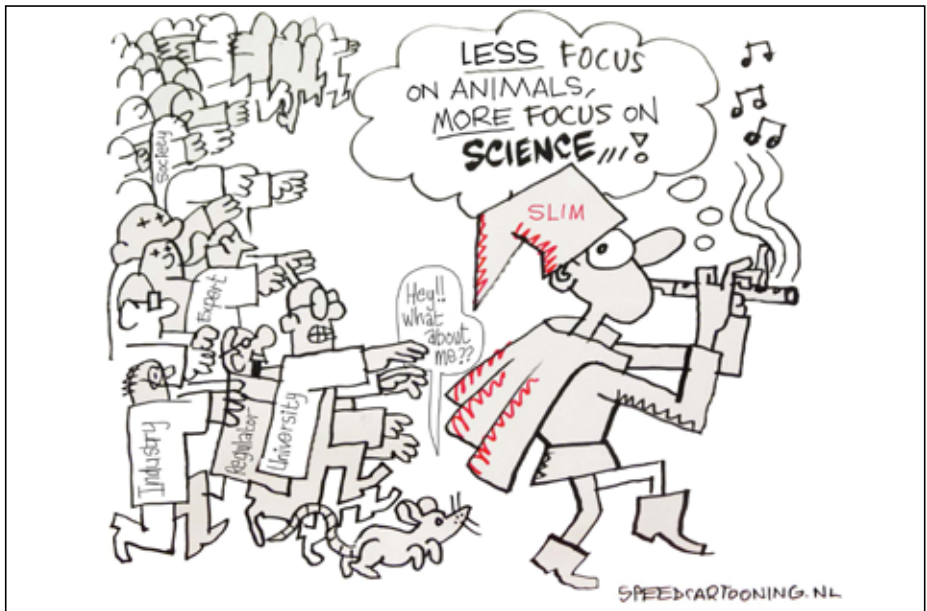
Het project beoogde de keten van ontwikkeling tot implementatie van methoden om dierproeven te verminderen, te verfijnen of te vervangen te optimaliseren en daarmee de innovatiekracht van het bedrijfsleven te versterken. Onderzocht werd of dit kan worden bereikt door vanaf het begin een samenwerking te stimuleren tussen de verschillende schakels in de keten: bedrijven, kennisinstellingen, overheid, regelgevende instanties en maatschappelijke organisaties.

Geneesmiddelen en voedingsproducten dienen niet alleen bewezen werkzaam te zijn in de mens, maar moeten ook voldoen aan strikte veiligheidseisen. In dit veiligheidsonderzoek vormen dierproeven nog altijd een belangrijk onderdeel. Het projectteam heeft samen met onderzoekers van kennisinstellingen en bedrijfsleven uit Nederland en met vertegenwoordigers van de Nederlandse en Europese regelgeving op diverse gebieden van dit veiligheidsonderzoek kansrijke projecten geïdentificeerd, welke binnen afzienbare tijd een bijdrage zouden kunnen leveren aan het verminderen, verfijnen of vervangen van dierexperimenten.

Voorbeeldprojecten

Er werden vier voorbeeldprojecten uitgewerkt, op basis waarvan aan het eind van het project aanbevelingen en 'lessons learned' konden worden gegeven. De vier voorbeeldprojecten worden hieronder kort beschreven.

1. Reproductiestoornissen: Voor het vaststellen van de effecten van geneesmiddelen op de reproductie (voortplanting, inclusief embryonale ontwikkeling) worden veel proefdieren gebruikt, deels omdat deze stoffen in twee diersoorten (meestal rat en konijn) onderzocht moeten worden. Uitgaande van een retrospectieve analyse van bestaande data wordt onderzocht of met het gebruik van één diersoort kan worden volstaan. Voor dit onderzoek heeft het College ter »



Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) toegang gegeven tot data van geneesmiddelen die zijn aangeboden voor registratie en wordt ook in internationaal verband nauw samengewerkt met de farmaceutische industrie en de Amerikaanse overheid (FDA), zodat een groter aantal stoffen kan worden geanalyseerd. De eerste resultaten zijn veelbelovend (1). De resultaten van de analyses van meer dan 400 stoffen worden in 2015 verwacht. De database zal in beheer worden gegeven aan het CBG. Er zijn afspraken gemaakt om de toegankelijkheid van deze database voor vervolgonderzoek te waarborgen.

2. Allergene werking van hypo-allergene eiwit-producten: Hypoallergene producten voor allergische zuigelingen waarin koemelk verwerkt is, moeten worden getest om te laten zien dat het product geen allergie kan veroorzaken (2). Hiervoor worden vaak cavia's gebruikt, maar dit diersysteem heeft een slechte voorspelbaarheid voor de eventuele effecten in de mens. Daarbij zijn deze experimenten belastend voor de dieren. In dit project is een *in vitro* test op basis van specifieke humane immuuncellen onderzocht op voorspellende waarde. Dit is gedaan in een ringstudie, uitgevoerd met drie verschillende laboratoria. De uitkomsten lieten zien dat er in alle laboratoria een onderscheid gemaakt kon worden tussen allergene eiwitten en hypoallergene producten (3). Deze test kan dierexperimenten vervangen en is klaar voor de markt. Het principe van deze test kan waarschijnlijk ook voor andere allergenen worden gebruikt. Dit behoeft wel verdere ontwikkeling. Dit werk is genomineerd voor de 'Lef in het lab' prijs 2014 van de Dierenbescherming.

3. Carcinogeniteitstudies: Proefdieronderzoek naar de kankerverwekkende (carcinogeniteit) en DNA schadelijke (mutageniteit) eigenschappen van stoffen veroorzaakt veel dierenleed en is zeer tijdrovend en kostbaar. De kennis die thans beschikbaar is ten aanzien van het ontstaan van kanker door stoffen, heeft geleid tot een mogelijke nieuwe teststrategie. In deze strategie zouden langdurige carcinogeniteitstudies tot 24 maanden kunnen worden vervangen door dierproeven van nog maar zes tot negen maanden, waarbij veel minder dieren worden gebruikt en er minder ongerief is voor de dieren. In het project is een retrospectieve analyse uitgevoerd op basis van bestaande data van chemicaliën, voedingsingrediënten en geneesmiddelen. Er is onderzocht of de grenswaarden gesteld op basis van een kortdurende (sub)chronische studie gebruikt kan worden om risico's t.a.v. de inductie van kanker zoals die berekend worden op basis

van een tweejarige studie, te kunnen ondervangen. Het onderzoek vond plaats in samenwerking met het CBG/EMA (European Medicines Agency) en regelgevers uit andere sectoren (OECD en European Food Safety Authority) en richtte zich op industriële chemicaliën (resultaten worden begin 2015 gepubliceerd). Vervolganalyses gericht op geneesmiddelen die in 2015 plaats zullen vinden, worden gefinancierd door de European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA).

4. Voorspellen van de opname van stoffen in het lichaam na inname via de mond: Publicaties hebben aangetoond dat de voorspellende waarde van dierexperimenten met betrekking tot de biobeschikbaarheid van stoffen gering is (4). Alternatieven voor het bepalen van de opname van stoffen in het lichaam kunnen dus veel dierproeven voorkomen. De voorspelling van de opname kan gedaan worden door middel van in vitro methoden of computersimulaties. Hoewel er reeds verschillende alternatieven beschikbaar zijn, is er voor inname van stoffen via de mond nog geen duidelijke teststrategie die aangeeft welk model voor welke stof of vraagstelling geschikt is. In het project is onderzocht of ex vivo varkensdarm een goed alternatief is om de verschillen in biologische beschikbaarheid te kunnen meten. Hierbij is het varkensmodel vergeleken met een veel gebruikte humane darmcellijn (Caco-2 systeem) in relatie tot humane absorptiedata. Het model is gekarakteriseerd (5) en wordt momenteel samen met de industrie verder ontwikkeld.

Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen

Naast het uitvoeren van bovengenoemde voorbeeldprojecten is ook onderzoek gedaan naar de rol van alternatieven voor dierproeven beleid in het Maatschappelijk Verantwoord Ondernemen (MVO) van bedrijven. Daarvoor zijn verschillende aspecten zoals bijvoorbeeld communicatie over dierproeven via social media bestudeerd. Welke belemmerende en stimulerende factoren worden ervaren door farmaceutische en chemische industrie als het gaat om de toepassing en acceptatie van alternatieven en welke factoren kunnen worden beïnvloed door de verschillende stakeholders?

Zogenaamde 'drivers' en 'barriers' bevinden zich op verschillende niveaus die allemaal doorlopen dienen te worden alvorens een innovatie kan worden ingevoerd. Op microniveau kan daarbij gedacht worden aan de voorspellende waarde van een in vitro systeem en training van mensen en op macroniveau aan hoeveel onzekerheid die wij als maatschappij accepteren als het gaat om veiligheid (6). Er is nu inzicht in de factoren m.b.t. de implementatie en acceptatie van de 3V's, welke zijn onder te verdelen in de 4C's: Coördinatie, Coöperatie, Commitment en Communicatie (zie ook aanbevelingen; 7).

Bechmarking index

Tijdens het SLIM project is ook de gedachte ontstaan of een 3V-index, vergelijkbaar met de 'Access to Medicine Index' (www.accessmedicineindex.org) een stimulans zou kunnen zijn voor bedrijven en kennisinstellingen om meer aandacht te besteden aan de implementatie van alternatieven en om op die manier 'voorlopers' op dit gebied te kunnen belonen. Om dit idee verder uit te werken is in Utrecht en tijdens het World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences in Praag in augustus 2014, een workshop gehouden. Tijdens deze workshops is gekeken naar de haalbaarheid van zo'n index (zowel voor bedrijven als voor kennisinstellingen), beoordelingscriteria en indicatiegebieden (op welke onderwerpen gaan we de organisaties beoordelen). Ook hebben we gekeken wie de belangrijkste stakeholders in dit proces zijn en wat de volgende stappen zouden zijn om zo'n 3V-index te realiseren.

Aanbevelingen op basis van ervaringen uit SLiM project

Coördinatie

Internationale wetgeving betreffende de toelating van producten geven aan dat het verplicht »

Providing Quality Purpose Bred Animals for Biomedical Research



 *Beagles now available in the UK*



BIORESOURCES



- Beagle Production in the United States, Europe and China
- Comprehensive Socialization and Enrichment Programs
- Dedicated to Flexible, Personalized Customer Service
- ISO-9001 Certified Quality Systems

 North America
+1 315.587.2295
infous@marshallbio.com

 Europe
+33 4 72 56 98 60
infoeu@marshallbio.com

 Asia
+86 10 84923662
infoch@marshallbio.com



is specifieke voorgeschreven diereperimenten uit te voeren. Nieuwe ontwikkelingen in de wetenschap kunnen daardoor niet snel worden geïmplementeerd, omdat wijziging van internationale wetgeving lang duurt. Dit vertraagt het invoeren van betere test methoden en remt de innovatie kracht van het bedrijfsleven.

Coördineer de strategische inzet van Nederland en Nederlandse deskundigen in internationaal verband in relatie tot onderzoek en wet en regelgeving. Voor alle stakeholders geldt dat een ieder vanuit zijn of haar eigen positie belang heeft bij ondersteuning en deelname aan (inter)nationale

consortia die wetgeving vereenvoudigt, tegenstrijdigheden in de wetgeving aanpakken, en harmonisatie realiseren.

Coöperatie

SLiM had als doelstelling om de samenwerking tussen alle betrokkenen te verbeteren om zo innovaties te kunnen versnellen. SLiM heeft laten zien dat samenwerking absoluut een meerwaarde heeft, mits er ruimte is voor de verschillende belangen van stakeholders.

Stimuleer projecten en activiteiten waarin consortia tussen regelgeving, industrie en wetenschap samen kunnen werken, door gemeenschappelijke belangen te creëren. Dit verhoogt de toepasbaarheid van het onderzoek en maakt de kans op implementatie en acceptatie van de 3V resultaten groter. Door actief te investeren in de interactie tussen industrie en wetenschap met regulatoire autoriteiten is er afstemming over de behoefte en relevantie van methoden en wordt de innovatieve slagkracht van industrie en wetenschap verhoogd.

Commitment

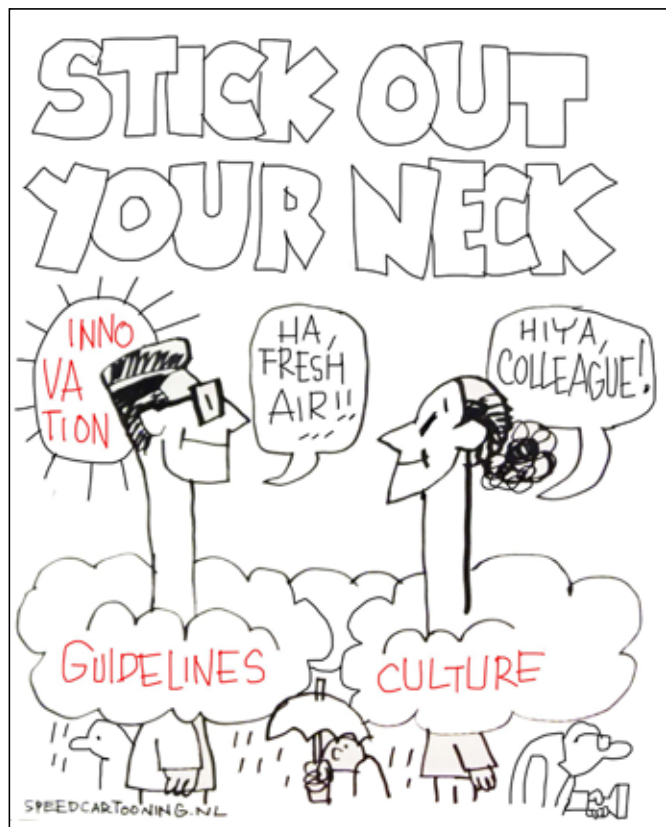
Een van de cruciale factoren bij implementatie is volgens de uitkomsten van het SLiM project de individuele betrokkenheid van onderzoekers en regelgevers. Het in kaart brengen van deze individuen is daarom essentieel voor het starten van succesvolle ontwikkelingsprojecten en verspreiding van beschikbare kennis.

Het in kaart brengen van het netwerk van individuen die internationaal opereren in regulatoire commissies zou een hoge prioriteit moeten krijgen bij het Nationale Comité (in het kader van de herziende Wet op de Dierproeven).

De implementatie en acceptatie van de 3V's kan worden bevorderd door het een onderdeel te laten zijn van het maatschappelijk verantwoord ondernemen en door bedrijven en kennisinstellingen onderling met elkaar te vergelijken. Een internationale benchmark of '3V-index' kan hierbij helpen en de publiciteit daaromtrent kan er voor zorgen dat het thema een hogere prioriteit krijgt op de agenda van het topmanagement.

Nader onderzoek naar de haalbaarheid, zowel operationeel als financieel van een 3V-index is een noodzakelijke randvoorwaarde voor duurzame implementatie van de index. Daarnaast zal voor deze 3V-index internationaal draagvlak gecreëerd moeten worden.

»



Communicatie

De industrie en kennisinstellingen zijn over het algemeen terughoudend om werkzaamheden op het terrein van dierproeven en 3V's te communiceren. Het betreft dan ook een emotioneel onderwerp en verkeerde berichtgeving omtrent dit onderwerp kan de reputatie van kennisinstellingen en de omzet van bedrijven schaden. Echter door niet te communiceren over het belang van dierproeven kan het algemeen publiek zich tegen noodzakelijke proefdierexperimenten keren.

Het is aan te bevelen transparant en eerlijk te communiceren omtrent de 3V's en dierexperimenteel werk voor productontwikkeling of wetenschappelijke kennis, zodat het algemene publiek een gewogen oordeel kan vellen en geen druk gaat uitoefenen op een bepaalde sector voor een verbod op basis van eenzijdige berichtgeving.

Uitgebreide verslagen van activiteiten van het SLiM project kunt u vinden op: www.innovativetesting.nl/slim of neem contact op met Cyrille Krul (cyrille.krul@tno.nl).

Referenties

1. Theunissen PT, Beken S, Cappon GD, *et al.* (2014) *Toward a comparative retrospective analysis of rat and rabbit developmental toxicity studies for pharmaceutical compounds*. *Reproductive Toxicology* 47: 27-32
2. Commission Directive 96/4/EC, Directive 91/321/EEC on infant formulae
3. Knipping K, van Roest M, Kruijssen L, *et al.* (2014) *Inter-laboratory validation of an innovative huFcER1a-RBL-2H3 degranulation assay for in vitro allergenicity assessment of whey hydrolysates*. *Proceedings ALTEX* 3(1): 213
4. Sjögren E, Abrahamsson B, Augustijns P, *et al.* (2014) *In vivo methods for drug absorption – Comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 57: 99-151
5. Westerhout J, van de Steeg E, Grossouw D, *et al.* (2014) *A new approach to predict human intestinal absorption using porcine intestinal tissue and biorelevant matrices*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 63: 167-177
6. Schiffelers MJ, Blaauboer BJ, Hendriksen CF, *et al.* (2012) *Regulatory acceptance and use of 3R models: a multilevel perspective*. *ALTEX* 29(3): 287-300
7. Schiffelers MJ, Blaauboer BJ, Bakker WE, *et al.* (2014) *Regulatory acceptance and use of 3R models for pharmaceuticals and chemicals: expert opinions on the state of affairs and the way forward*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 69(1): 41-48

«