

Dyremodeller

Introduktion

I forbindelse med alle typer lægemidler og kliniske forsøg i processen til udvikling af lægemidler er brugen af relevante non-kliniske modeller og dyrearter ekstremt vigtig for at kunne indsamle prædiktive data om mennesker. I forbindelse med de fleste nye lægemidler kan dette opnås ved at anvende videnskabsdrevne strategier. Det gælder især, når der undersøges lægemidler med biologisk oprindelse. Derfor bliver der gjort en stor indsats for at udvælge de mest prædiktive testsystemer og de mest prædiktive dyrearter.

Udvælgelse af en dyremodel

Udvælgelsen af en dyreart er baseret på lighederne mellem dyrearten og mennesker på områder som f.eks.:

- farmakodynamik (sikkerhedsfarmakologi)
- farmakokinetik og
- fysiologi og patofysiologi

Farmakodynamikken (lægemidlernes virkning i kroppen) i dyrearten skal være sammenlignelig med den i mennesker. Der skal både tages højde for målet, strukturel homologi (delt slægtskab), fordeling, cellernes kommunikationsveje og lægemidlets virkning.

For at kunne beregne de første doser i tidlige kliniske forsøg og forudsige behandlingsdoserne i senere forsøg indsamler non-kliniske forsøg oplysninger om kandidatstoffets farmakokinetik (kroppens virkning på lægemidlet), og der skal foretages beregninger på basis af resultatet af toksicitetsundersøgelser. I forbindelse med biologiske lægemidler er beregningerne ofte baseret på kroppens reaktion

på lægemidlet.

Når der vælges en dyremodel, er det vigtigt at evaluere den pågældende dyrearts fysiologi og patofysiologi i forhold til menneskers. Historisk set er raske dyr blevet brugt til at forudsige virkningen og sikkerheden i patienter, som – idet de har en sygdom – har en ændret fysiologi. Derfor bruges der nu ofte dyremodeller med den pågældende sygdom i non-kliniske test. Der skal tages særlige forholdsregler for at ekstrapolere data til specielle grupper som f.eks. pædiatriske eller geriatriske populationer – eller gravide.

Valget af dyreart afhænger også af praktiske overvejelser, f.eks. arternes tilgængelighed, og hvor nemt det er at bruge dem i standardiserede laboratoriemiljøer og -procedurer. Der anvendes ofte screeningtest, før dyrearten udvælges.

Her er nogle eksempler på dyremodeller:

- rotte (osteoporose, betændelsessygdomme, diabetes, fedme, hjerte-kar-sygdomme, neurodegenerative sygdomme, kræftsygdomme)
- abe (osteoporose, betændelsessygdomme)
- gris (hjerte-kar-sygdomme som f.eks. hypertension) og
- mus (kræftsygdomme og visse genetiske sygdomme)

Eksempler på specifikke dyremodeller

I generelle toksicitetsundersøgelser (toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis) er rotter og hunde almindelige valg som dyremodel, medmindre de er uhensigtsmæssige på grund af farmakodynamiske, farmakokinetiske og/eller patofysiologiske forskelle.

I forbindelse med reproduktive toksicitetsundersøgelser er det almindeligt at vælge rotter til at vurdere effekterne på fertiliteten, embryo-føtal udvikling samt præ- og post-natal

toksicitet. Kaniner udvælges normalt som sekundær ikke-gnaverdyreart i forbindelse med undersøgelser til vurdering af potentialet for embryo-føtal toksicitet. Hvis de ikke er velegnede – og ofte i forbindelse med bioteknologiprodukter – kan andre primater end mennesker overvejes til disse reproduktive toksikologiundersøgelser.

Langvarige karcinogenicitetsundersøgelser bruger normalt rotter, mus og hamstere. Til yderligere vurderinger af det karcinogene potentiale anvendes der normalt transgene mus i kortvarige forsøgsdesign.

Andre non-kliniske undersøgelsestyper adresserer bestemte sikkerhedsaspekter, f.eks. potentiale for afhængighed (gnavere og primater), vacciner (fritter), immunotoksicitet (mus), overfølsomhed (marsvin) og hudrelateret, topisk toksicitet (gris).

I nogle undersøgelser er det ikke muligt at bruge de mest almindelige modeller. I disse tilfælde erstattes rotter typisk af hamstere, ørkenrotter eller marsvin. Hunde kan blive erstattet af mini-/mikrogrise eller aber.

I visse tilfælde, især ved brug af lægemidler, der kommer fra levende organismer, er det ikke muligt at fastlægge en "relevant" og prædiktiv dyreart, og i disse situationer anbefales det at bruge andre fremgangsmåder. Disse alternative fremgangsmåder omfatter brugen af relevante transgene dyr, der udtrykker det menneskelige mål, eller brugen af proteiner, der har samme strukturelle karakteristika og genmønstre (homologe proteiner).

Bilag

A2-2.02.2-V1.1