

Kanzerogenitätsstudien von Arzneimitteln – Eine kritische Diskussion

Klaus Olejniczak

Non-clinical Regulatory Consultant, Berlin

Studien auf potentielle kanzerogene Eigenschaften eines Stoffes werden üblicherweise an zwei Nagerspezies (Mäusen und Ratten, selten Hamster) über eine Verabreichungszeit von zwei Jahren durchgeführt. Für Arzneimittel werden solche Studien gefordert wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- 1) Nicht eindeutig interpretierbare Ergebnisse aus Studien auf genotoxische Eigenschaften.
- 2) Präneoplastische Befunde aus toxikologischen Studien nach wiederholter Verabreichung.
- 3) Patienten werden intermittierend (z. B. Stoffe gegen saisonal auftretenden Allergien) oder gesamt über 6 Monate behandelt.

Andererseits werden eindeutig genotoxische Stoffe nicht auf kanzerogene Eigenschaften geprüft. Genotoxisch wirkende Arzneimittel werden häufig in der Krebstherapie eingesetzt und der potentielle Verdacht auf kanzerogene Wirkungen bei Tier und Patient muss nicht durch einen Tierversuch bestätigt werden.

Studien auf potentielle kanzerogene Eigenschaften eines Stoffes erfordern einen hohen Einsatz von Versuchstieren. Üblicherweise werden drei Dosisgruppen und eine Kontrollgruppe mit 50 Tieren pro Geschlecht eingesetzt. Zusätzlich werden Tiere für die Dosisfindungsstudie sowie Satellitengruppen für die Toxikokinetik benötigt, sodass > 500 Tiere pro Studie anfallen. Der zeitliche Aufwand von bis zu vier Jahren inklusive Auswertung und der finanzielle Aufwand von 1,5 bis 2 Millionen € solcher Studien ist enorm hoch. Die Probleme bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen werden seit Jahren wissenschaftlich kontrovers diskutiert und als Argument gegen die Durchführung von Kanzerogenitätsstudien angeführt.

Alternative Modelle

Im Rahmen der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (ICH) wurden die Anforderungen an Kanzerogenitätsstudien folgendermaßen geändert: Weiterhin können zwei Nagerspezies in Langzeitstudien eingesetzt werden. Alternativ dazu kann eine Langzeitstudie an einer Nagerspezies (üblicherweise Ratten) und eine Studie über 6 Monate an einer transgenen Mausspezies durchgeführt werden. Folgende Modelle werden empfohlen: p53+/-, TgHras2 und das Tg.AC Modell. In der Praxis nutzte die pharmazeutische Industrie die Alternative des transgenen Modells nur eingeschränkt. Von 144 im zentralen Verfahren zugelassenen Arzneimitteln in den Jahren 1995 – 2009 wurden lediglich acht in den transgenen Modellen getestet. Bemerkenswert ist weiterhin,

dass 65 % der Studien in einer oder in beiden geprüften Spezies positive kanzerogene Effekte zeigte. Die Bewertung der Resultate in den „European Public Assessment Reports (EPARs)“ hinsichtlich kanzerogener Effekte beim Menschen führt oft zu unbefriedigenden Aussagen, wie z. B.: „Die Ergebnisse sind für den Menschen nicht relevant, nicht bekannt oder nicht übertragbar. Die Effekte treten nur bei hoher Dosierung / Exposition auf“.¹ Weitere alternative Ansätze zu den klassischen 2-Jahrestierversuchen werden daher weiterhin diskutiert.

Der Verband der pharmazeutischen Industrie in den USA (PhRMA) hat einen Strategievorschlag zur Reduzierung von Kanzerogenitätsstudien eingereicht, der in modifizierter Form, mit prospektiven Erhebungen in den nächsten Jahren, im November 2012 bei ICH akzeptiert wurde.^{2,3} Nach diesem Vorschlag kann auf Kanzerogenitätsstudien über zwei Jahre an Ratten verzichtet werden, wenn der zu prüfende Stoff folgende Eigenschaften aufweist:

- Eindeutig negative Ergebnisse der Standarduntersuchungen auf genotoxische Effekte
- Keine hormonellen Effekte
- Keine präneoplastischen Effekte aus 6 – 12 Monatsstudien an Ratten

Bei regulatorischer Akzeptanz der oben genannten Kriterien kann eine Reduzierung von 40 % der Studien angenommen werden. Ein enormer Beitrag für den Tierschutz wäre damit erreicht. Andererseits sind mit der angestrebten Strategie verbesserte Modelle für potentielle kanzerogene Effekte von Stoffen für den Menschen zu etablieren, nicht erreichbar.

Fazit

Alternative Strategien hinsichtlich der Prüfung von Stoffen die potentiell kanzerogene Effekte beim Menschen - und nicht nur bei Nagern - induzieren können, sowie Strategien zur Reduzierung von entsprechenden Tierversuchen sind dringend erforderlich.⁴

1) Friedrich, A., Olejniczak, K. Evaluation of Carcinogenicity Studies of Medicinal Products for Human Use Authorised via the Centralised Procedure (1995 – 2009). Regul Toxicol Pharmacol 2011; 60: 225-248

2) Sistare, F.D. *et al.* An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. Toxicol Pathol 2011; 39: 716-744

3) ICH guideline S1
Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals (November 2012), www.ich.org

4) Doktorova, T.Y. *et al.* Opportunities for an alternative integrating testing strategy for carcinogen hazard assessment? Crit Rev Toxicol 2012; 42: 91-106