



European Quality in Preclinical Data (EQIPD): een breed consortium voor het verbeteren van de kwaliteit van proefdieronderzoek

Thomas Steckler¹, Malcolm Macleod², Martien J. Kas³, Anja Gilis¹,
Kimberley E. Wever⁴

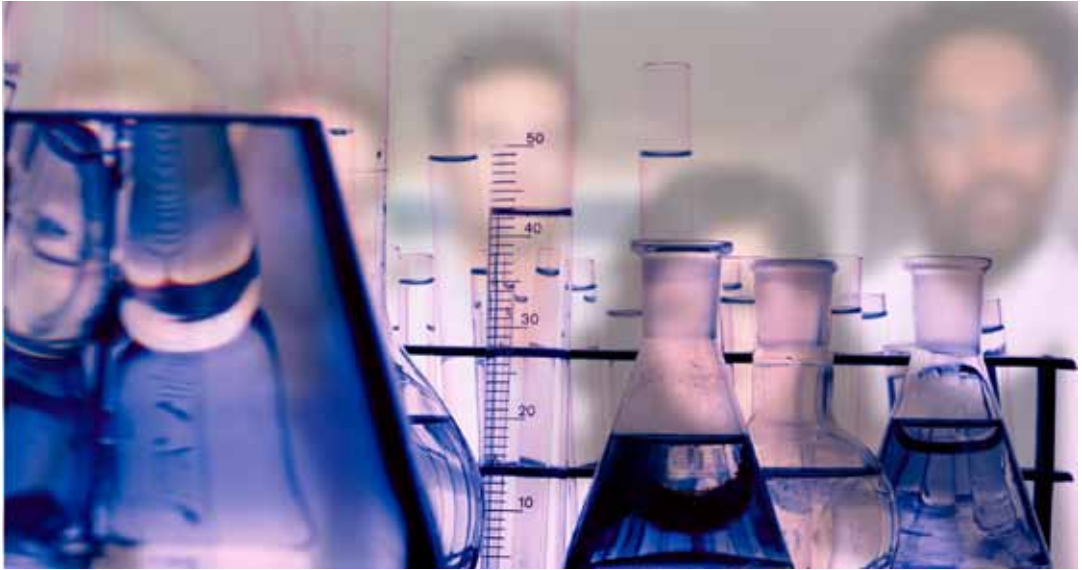
1 Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium, TSTECKLE@its.jnj.com, 2 Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, U.K., 3 Groningen Institute for Evolutionary Life Sciences, University of Groningen, the Netherlands, 4 Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation, Department for Health Evidence, Nijmegen Institute for Health Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

Het merendeel van de dierstudies, zowel in de industrie als in de academische wereld, wordt uitgevoerd ten behoeve van de menselijke gezondheid: we gebruiken ze als voor-speller voor effecten in mensen, bijvoorbeeld bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of medische interventies, in de toxicologie, en ook in fundamenteel onderzoek.

Onderzoeksgegevens uit dierstudies bepalen vaak de toekomst van onderzoeksprojecten, bijvoorbeeld de keuze tussen doorgaan naar de volgende ontwikkelingsfase, budget en tijd investeren in de uitbreiding van een project, of stoppen. Daarmee bepalen de uitkomsten van dierstudies het tempo van kennisverwerving en uiteindelijk de tijd die nodig is om nieuwe medische behandelingen beschikbaar te maken voor patiënten. In de academische wereld vormen onderzoeksgegevens de basis voor nieuwe ideeën voor subsidieaanvragen en vooruitgang in de wetenschap, geven ze nieuwe inhoudelijke inzichten voor het onderwijs, en vormen ze de essentie van originele publicaties die zorgen voor wetenschappelijke kennisverspreiding; de voornaamste taken van onderzoekers binnen de universiteit.

Aandacht voor reproduceerbaarheid

Echter, recent onderzoek toont aan dat veel gegevens uit dierstudies (evenals uit in vitro en humane studies) niet reproduceerbaar zijn wanneer andere laboratoria de experimenten herhalen (1). Er zijn dan ook problemen met de doelmatigheid, de interne en externe validiteit en »



reproduceerbaarheid van onderzoeksgegevens. Dit heeft soms verstrekkende gevolgen: als bij herhaling van de proeven de resultaten uit eerdere dierstudies niet vergelijkbaar zijn, blijft de vraag hoe dat komt en welke van de twee uitkomsten correct is.

Net als bij veel studies bij mensen, worden de experimenten vaak eenmalig uitgevoerd en met te kleine aantallen individuen, waardoor de uitkomsten niet representatief zijn voor de gehele populatie. Het is daarnaast belangrijk om, bij het opstellen van een experimenteel plan, principes als blinding of randomisatie toe te passen, om bias te voorkomen. Hoewel wij het hier niet over de vertaalbaarheid van diergegevens voor patiënten hebben, spelen de reproduceerbaarheid en de robuustheid (*ongevoeligheid voor verstoring, red.*) van de gegevens ook daar een rol. Wanneer bijvoorbeeld behandelingen in dieren veelbelovende positieve resultaten laten zien, maar niet werkzaam blijken in patiënten, rijst de vraag of dit komt door de vertaling van resultaten van dier naar mens of door het ontbreken van robuustheid in het preklinische vooronderzoek. Systematisch literatuuronderzoek en replicatiestudies hebben een grote rol gespeeld in het inzichtelijk maken van deze tekortkomingen (2, 3).

Hogere kwaliteit en robuustere data

Het is dus hoog tijd om de kwaliteit van dierstudies in het geneesmiddelenonderzoek en daarbuiten te verbeteren. Op dit moment vormt de gebrekkige rapportage van dierstudies een grote belemmering voor kwaliteitsbeoordeling van studies en mogelijkheden voor replicatie. Daarom is de toenemende eensgezindheid over de kwaliteitsnormen voor de rapportage van dierstudies een belangrijke eerste stap. Een tweede grote uitdaging is het gebrek aan kennis over welke experimentele factoren de betrouwbaarheid van dierstudies beïnvloeden, en in welke mate. Er zijn op dit moment geen alomvattende, algemeen geaccepteerde en universeel toepasbare richtlijnen voor het ontwerpen, uitvoeren en analyseren van 'high quality' dierstudies, waarin bijvoorbeeld kwaliteitseisen voor de interne validiteit, externe validiteit, statistische power en variabiliteit zijn vastgelegd.

Wat doet EQIPD hieraan?

Met steun van de Europese Unie zijn wij recent een project gestart om hier verandering in te brengen: het European Quality in Preclinical Data (EQIPD) project. Wat zijn onze doelen? Ten eerste (zie afb. 1) willen we onderzoeken welke factoren in welke mate van invloed zijn op de >>

Tabel 1: EQIPD partners

EFPIA bedrijven	Universiteiten	CROs	Samenwerkingspartner en adviseurs
Janssen	University Edinburgh	ConcentrisNC3Rs	
Abbvie	University Aberdeen	Arlenda	AAALAC International
Boehringer Ingelheim	Charitee	Noldus	Alzheimer's Research UK
Novartis	Imperial College London	PAASP	CIOMS
Orion	Ludwig Maximilian University	Porsolt	F1000
Pfizer	University Tubingen	Science Exchange	FDA
Psychogenics	University Bern	Sylics	ICLAS
Roche	Rijksuniversiteit Groningen		University Hasselt
Sanofi	University Mainz		
Servier	Radboudumc		Verenigingen
UCB			ECNP

kwaliteit van dierstudiedata in geneesmiddelenonderzoek. We doen dit door studies te vergelijken, zowel van de farmaceutische industrie als academisch onderzoek. We maken daarvoor gebruik van systematisch literatuuronderzoek, gecombineerd met analyse van historische data van de partners van ons consortium. Op basis van deze analyses zullen we factoren identificeren die de betrouwbaarheid van dierstudies kunnen beïnvloeden. Vervolgens gebruiken we nieuwe dierstudies om deze factoren te valideren en de haalbaarheid te testen van richtlijnen om deze factoren te optimaliseren.

Zo hopen wij met het verbeteren van de datakwaliteit de basis te leggen die essentieel is voor het bepalen en waar mogelijk verbeteren van de voorspelbaarheid van diermodellen voor effecten in mensen. Daarop aansluitend zullen wij een kwaliteitsbeheersysteem voor niet-gereguleerd preklinisch onderzoek voorstellen. We concentreren ons op dit moment op neurowetenschappelijke studies en veiligheidsstudies, maar de uitkomsten van ons project zullen ook voor andere onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten van belang zijn. Bovendien zullen we een online onderwijsplatform opzetten dat gecertificeerde training levert op het gebied van onder andere het optimaliseren van een onderzoeksopzet, interne validiteit, data-analyse en standaarden voor rapportage. Op deze manier streven we ernaar een groot aantal wetenschappers vertrouwd te maken met deze kwaliteitsprincipes en hen zo te helpen hun dierstudies te optimaliseren.

Internationale armslag

EQIPD is gestart op 1 oktober 2017 en wordt uitgevoerd door een consortium van wetenschappers van vooraanstaande universiteiten, farmaceutische bedrijven, contractonderzoekorganisaties en wetenschappelijke verenigingen. Onze adviseurs zijn onder andere financiers van geneesmiddelenonderzoek, uitgevers van wetenschappelijke tijdschriften en organisaties die staan voor het verbeteren van proefdieronderzoek, zoals AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) International, ICLAS (International Council for Laboratory Animal Science) en het NC3Rs (National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of animals in research, UK). Zo brengen wij 29 onderzoeksgroepen (zie Tabel 1) uit 8 verschillende landen samen onder de paraplu van het Innovative Medicines Initiative (IMI). IMI is het grootste publiek-private partnerschap in de levenswetenschappen ter wereld, bestuurd door de Europese Unie en EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associates). EQIPD heeft een looptijd van 3 jaar.

Er is grote behoefte aan doelmatige, betrouwbare en reproduceerbare dierstudies, en het is onze gemeenschappelijke wetenschappelijke uitdaging om innovatie te bevorderen en de patiëntveiligheid te verbeteren. Wij zullen ons ten volle inzetten om met EQIPD een bijdrage te leveren aan deze verbetering.

Meer informatie over EQIPD en IMI is te vinden op www.eqipd.org.

Erkenning

Het project heeft financiering ontvangen van de gemeenschappelijke onderneming Innovative Medicines Initiative 2 onder subsidieovereenkomst nr. 777364. Deze gemeenschappelijke onderneming wordt ondersteund door het onderzoeks- en innovatieprogramma Horizon 2020 van de Europese Unie en EFPIA.

Literatuur

- 1 Enserik M (2017) *Sloppy reporting on animal studies proves hard to change*. Science 357/6358, 1337-1338.
- 2 Ritskes-Hoitinga M and Wever KE. *Improving the conduct, reporting, and appraisal of animal research*. BMJ 2018; 360 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4935> (Published 10 January 2018)
- 3 Macleod M. *Learning lessons from MVA85A, a failed booster vaccine for BCG*. BMJ 2018; 360 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k66> (Published 10 January 2018)

Afbeelding 1: De doelstellingen van EQIPD op hoog niveau

