

Langen, den 14.12.2020

## STELLUNGNAHME

### PYROGENTESTUNG AM KANINCHEN

Das Paul-Ehrlich-Institut begrüßt grundsätzlich die Umstellung von Tierversuchen auf tierversuchsfreie Testsysteme. Allerdings muss die Qualität und Aussagekraft der Tests diese Umstellung zulassen, denn die Qualität und Sicherheit der Arzneimittel darf nicht gefährdet werden.

#### Analyse- und Sicherheitstests im Arzneibuch

In Arzneibüchern sind für Arzneimittel und deren Darreichungsformen verschiedene Analyse- und Sicherheitstests verbindlich vorgeschrieben. Ein Arzneibuch<sup>1</sup> ist nach § 55 Arzneimittelgesetz (AMG)<sup>2</sup> eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) bekannt gemachte Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln. Diese werden von der Europäischen Arzneibuch-Kommission, der Deutschen Arzneibuch-Kommission oder der Deutschen Homöopathischen Arzneibuchkommission beschlossen.

Wenn diese Tests nicht durchgeführt und bestanden werden, erhält ein Arzneimittel weder die Marktzulassung noch die nachfolgenden Chargenfreigaben.

#### Pyrogentest

Zu den Sicherheitstests gehört auch der Test auf Pyrogene (Rabbit Pyrogen Test, RPT; Kaninchen-Pyrogentest), der am Kaninchen durchgeführt wird. Durch ihn sollen schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen durch fiebererzeugende Verunreinigungen in Arzneimitteln verhindert werden.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland ca. 6000-7000 Kaninchen pro Jahr im Pyrogentest eingesetzt. Es handelt sich um einen anzeigepflichtigen

1

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/ZulassungsrelevanteThemen/Arzneibuch/Arzneibuecher/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/ZulassungsrelevanteThemen/Arzneibuch/Arzneibuecher/_node.html)

<sup>2</sup> [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/\\_55.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_55.html)



Tierversuch, der von den zuständigen Landesbehörden für jeweils fünf Jahre bewilligt wird.

Seit 2010 ist im Europäischen Arzneibuch der Monozyten-Aktivierungstest (MAT) verankert, welcher einen validierten tierfreien Ersatz für den Pyrogentest darstellt. Mit Hilfe menschlicher Blutzellen wird beim MAT die Fieberreaktion im Reagenzglas (*in vitro*) nachgestellt. Seit ca. 2015 sind mehrere MAT-Kits von verschiedenen Anbietern verfügbar. Die Pharmaunternehmen können somit vom RPT zu MAT wechseln, sobald die Eignung des MAT für die betroffenen Arzneimittel experimentell bestätigt und von regulatorischen Behörden genehmigt wurde. Der Prozess der Validierung mit dem Ziel der Genehmigung kann produktabhängig Monate bis Jahre in Anspruch nehmen.

Der Pyrogentest ist weiterhin eine Methode des Europäischen Arzneibuches. Durch die EU-Richtlinie 2010/63<sup>3</sup> („Schutz von Versuchstieren“) und die Umsetzung in deutsches Recht in 2013 hat sich die rechtliche Grundlage für die erneute Genehmigung des Pyrogentests am Kaninchen (RPT) verschärft. Eine erneute Genehmigung kann nur in dem Ausnahmefall erteilt werden, dass valide Ersatzmethoden wie MAT oder Bakterien-Endotoxin-Tests (BET) sich als untauglich erweisen. Dies hat der Antragsteller experimentell zu belegen. Allerdings wurde keine verbindliche Übergangszeit festgelegt. 2016 führte das Paul-Ehrlich-Institut einen internationalen MAT-Workshop durch, um allen beteiligten Akteuren die Dringlichkeit der methodischen Umstellung darzulegen.

### **Umstieg vom RPT auf Ersatzmethoden**

Ende 2018 hat die zuständige Landesbehörde dem größten deutschen Anwender des Pyrogentests die pauschale Verlängerung der Pyrogentests um weitere fünf Jahre verweigert. Bei diesem Auftragstester werden fast 100 Prozent der Pyrogentests in Deutschland durchgeführt.

Die betroffenen Arzneimittelhersteller mussten für jedes einzelne Produkt einen Plan einreichen, um den geplanten Umstieg auf den BET oder den MAT zu beschreiben. Basierend auf diesen Plänen hat die Behörde zeitlich befristete Einzelgenehmigungen (< fünf Jahre) für den Pyrogentest ausgesprochen, um die Patientenversorgung mit Arzneimitteln nicht zu gefährden. In Abstimmung mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat das Paul-Ehrlich-Institut diesen Prozess

---

<sup>3</sup> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&from=EN>

begleitet. Erste Änderungsanzeigen sind am Paul-Ehrlich-Institut eingereicht worden. Mit einer baldigen Reduktion der Kaninchenzahlen ist zu rechnen. Das Ziel ist die weitgehende Ablösung des Pyrogentests durch den MAT oder den BET. Es könnte allerdings einige Arzneimittel geben, die aufgrund bestimmter Eigenschaften nicht im BET oder MAT, sondern nur im RPT getestet werden können. Für die betroffenen Arzneimittel ist es Aufgabe der jeweiligen Arzneimittelhersteller, die Notwendigkeit des Pyrogentests nachzuweisen.

### **Ersatzmethode Bakterien-Endotoxin-Test (BET) bzw. Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL)**

Der Pyrogentest ist bei vielen Produkten schon seit Jahrzehnten durch den spezifischen Test auf bakterielles Endotoxin (stärkstes bekanntes Pyrogen) abgelöst worden. Dieser als Bakterien-Endotoxin-Test (BET) oder Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL) bezeichnete Test ist kein Tierversuch, allerdings wird die Hauptkomponente aus der Hämolymphe von Pfeilschwanzkrebse gewonnen. Hauptquelle ist *Limulus polyphemus* (Ostküste der USA), dessen Bestand überwacht und reguliert wird. Die Tiere (ca. 500.000 Tiere p.a.) überleben die Entnahme einer Teilblutmenge größtenteils. Die durch die gesamte Entnahmeprozedur (Fang, Transport, Blutentnahme, Rücktransport zum Fangort) verursachte Sterblichkeit bei den Pfeilschwanzkrebse wird von BET-Herstellern auf drei bis fünf Prozent und von staatlichen Stellen auf 15 Prozent geschätzt. Die drei asiatischen Spezies sind vom Aussterben bedroht und stehen wie *Limulus* auf der Liste der bedrohten Tierarten. Zwar ist der BET-Test nicht der Grund für die Bedrohung der Tiere, aber die beschränkte Tierressource kann auch die Arzneimittelsicherheit gefährden. Zudem steht die Bedrohung dieser Tierart im Mittelpunkt von Diskussionen, da die Zahl der BET-Testungen global kontinuierlich ansteigt.

Das Europäische Arzneibuch hat auf die Situation reagiert und in das Arzneibuch im Juli 2020 rekombinant hergestellte Bakterien-Endotoxin-Tests (rFC) aufgenommen (2.6.32. Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C). Die Änderung tritt am 1. Januar 2021 in Kraft. Zur Herstellung dieser rekombinanten Varianten wird keine bedrohte Wildtierpopulation benötigt.

Mit der Aufnahme des Monozyten-Aktivierungstests MAT in das Europäische Arzneibuch im Jahr 2010 (2.6.30 Monocyte Activation Tests) sowie im Jahr 2020 (2.6.32 Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C) wurde die

Weichen für eine fortschrittliche und nachhaltige Pyrogen- bzw. Endotoxintestung gestellt.

Das Paul-Ehrlich-Institut gestaltet seit vielen Jahrzehnten die Entwicklung von Tierversuchersatzmethoden mit Erfolg aktiv mit und wird sich auch in Zukunft dafür intensiv einsetzen.