

What are the 3Rs?

The [principles of the 3Rs](#) (**R**eplacement, **R**eduction and **R**efinement) were developed over 50 years ago providing a framework for performing more humane animal research. Since then they have been embedded in national and international legislation and regulations on the use of animals in scientific procedures, as well as in the policies of organisations that fund or conduct animal research. [Opinion polls](#) of public attitudes consistently show that support for animal research is conditional on the 3Rs being put into practice.

Replacement

Replacement refers to technologies or approaches which directly replace or avoid the use of animals in experiments where they would otherwise have been used.

Full replacement avoids the use of any research animals. It includes the use of human volunteers, tissues and cells, mathematical and computer models, and established cell lines.

Partial replacement includes the use of some animals that, based on current scientific thinking, are not considered capable of experiencing suffering. This includes invertebrates¹ such as *Drosophila*, nematode worms and social amoebae, and immature forms of vertebrates². Partial replacement also includes the use of primary cells (and tissues) taken from animals killed solely for this purpose (i.e. not having been used in a scientific procedure that causes suffering).

Reduction

Reduction refers to methods that minimise the number of animals used per experiment or study consistent with the scientific aims. It is essential for reduction that studies with animals are appropriately [designed and analysed](#) to ensure robust and reproducible findings.

Refinement

Refinement refers to methods that minimise the pain, suffering, distress or lasting harm that may be experienced by research animals, and which improve their welfare. Refinement applies to all aspects of animal use, from their housing and husbandry to the scientific procedures performed on them. Examples of refinement include ensuring the animals are provided with housing that allows the expression of species-specific behaviours, using appropriate anaesthesia and analgesia to minimise pain, and training animals to cooperate with procedures to minimise any distress.

Evidence suggests that pain and suffering can alter an animal's behaviour, physiology and immunology. Such changes can lead to variation in experimental results that impairs both the reliability and repeatability of studies.

Sperimentazione dei farmaci per uso umano

- ⌘ Prevista dalla legislazione internazionale
- ⌘ Impostata secondo criteri rigorosi
- ⌘ Significativa evoluzione negli ultimi 40 anni:
 - Dichiarazione di Helsinki (1964)
 - Protocolli di ricerca clinica controllata (uso del placebo) (anni '60)
 - Adozione delle Good Clinical Practices GCP (fine anni '80)
- ⌘ Consenso informato & Comitato Etico
- ⌘ Necessità di studiare i farmaci a livello sovra- e multinazionale



Farmaci studiati su un elevato numero di pazienti adottando, con criteri rigorosi, lo stesso protocollo sperimentale nei diversi paesi

Sperimentazione preclinica e clinica

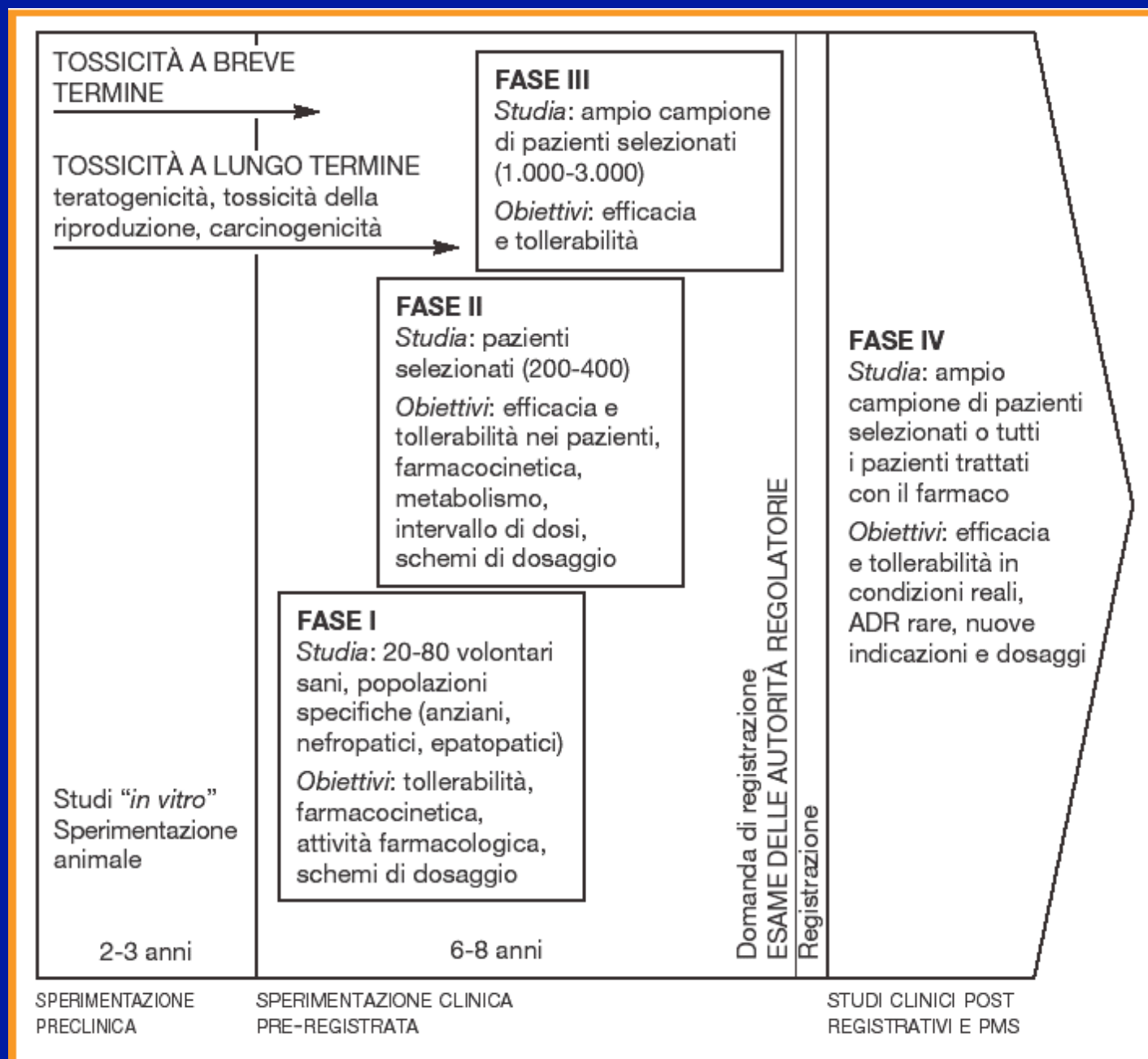


Fig. 1 Schema riassuntivo delle fasi di sviluppo di un farmaco

Fase I: orientata al farmaco

Obiettivi

Farmacocinetica

Tollerabilità (dose massima tollerata)

Farmacodinamica (modificazioni di parametri fisiologici)

Soggetti

volontari sani

oppure pazienti (farmaci antineoplastici)

(n = 100-200)

Disegno

non controllato

Proof of Concept

It is when we have “enough” information to believe that the drug does what it should in a relevant model of disease in humans

Fase II: orientata alla malattia

Obiettivi

screening di attività
identificazione dell'intervallo di dosi attive e della
posologia ottimale

Soggetti

pazienti accuratamente selezionati con patologia per la
quale il farmaco è elettivamente indicato
(n=500-600)

Disegno

fase IIa aperto (non controllato)
fase IIb controllato

Fase III: orientata al paziente

Obiettivi

- valutazione dell'efficacia terapeutica (efficacy)
- conferma tollerabilità
- farmacocinetica in popolazioni speciali (con insufficienze d'organo, anziani, bambini)
- valutazione delle interazioni principali

Soggetti

- pazienti inclusi con criteri meno selettivi
- popolazioni speciali (anziani, bambini, insufficienza renale/epatica)
- (n=2000-4000)

Disegno

Randomizzato e controllato, eventualmente in condizioni di cecità singola o doppia

Fase IV: POST-MARKETING

(studi terapeutici, studi osservazionali, farmacovigilanza)

OBIETTIVI

-CONFERMA EFFICACIA (effectiveness) E TOLLERABILITÀ IN CONFRONTO CON ALTRI PRODOTTI

-STIMA del RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO e COSTO/BENEFICIO

→ possono emergere NUOVE INDICAZIONI o NUOVE POSOLOGIE

-IDENTIFICAZIONE EVENTI AVVERSI RARI (<1:1000)

SOGGETTI

PAZIENTI SEGUITI NELLA SITUAZIONE NATURALE

DA POCHE CENTINAIA A MIGLIAIA DI PZ. (MEGA-TRIALS con 15.000-20.000 pazienti)

Numerosità del campione →TENDE ALL'INFINITO