

Uttalelse fra Forsøksdyrkomitéen til Forsøksdyrforvaltningen  
angående EURL ECVAMs anbefalinger om produksjonen av antistoff.

**Bakgrunn:**

I 1998 publiserte European Statistical Advisory Committee (ESAC) en uttalelse om at det nå finnes gode nok alternativer for å produsere monoklonale antistoffer via *in vitro*-metoder og at ascites-metoden med bruk av levende dyr derfor ikke lenger var nødvendig. I 2010 kom EUs Direktiv 2010/63/EU med bestemmelser om at hvis det finnes et godt nok alternativ skal levende dyr ikke brukes (artikkel 4). Likevel ble for eksempel over 45.000 mus registrert som brukt til ascites-metoden i EU i 2017.

I mai 2020 publiserte derfor EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL ECVAM) anbefalingen: «EURL ECVAM Recommendation on Non-Animal-Derived Antibodies». Anbefalingen viser til at *in vitro* antistoff-produksjon nå er så lett tilgjengelig og av så høy kvalitet at det anbefales at disse skal brukes istedenfor metoder som er avhengige av bruk av levende dyr. De beskriver at i tillegg til å redusere antall levende dyr brukt i forskning, har *in vitro*-metodene fordeler innen både økonomi, kvalitet og effektivitet. Anbefalingen skiller ikke på produksjon av monoklonale og polyklonale antistoffer, men nevner spesielt antistoffer produsert via ascites-metoden som helt uakseptabel under alle omstendigheter. Anbefalingen går så videre og sier at produsenter nå må fase ut bruken av levende dyr i sin produksjon av antistoffer og samarbeide med forvaltningen om mål og frist for dette.

Link til EURL ECVAMs anbefaling:

<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/eurl-ecvam-recommendation-non-animal-derived-antibodies>

I august 2020 publiserte den nederlandske nasjonale komitéen for beskyttelse av forsøksdyr (Ncad) en uttalelse om anbefalingen. De anerkjente de vitenskapelige miljøenes bekymring for den generelle anvendbarheten av dyre-frie metoder for produksjon av monoklonale og polyklonale antistoffer, men de anbefalte sin forvaltning å stramme inn på godkjenningene av produksjon av antistoffer, med krav til søker om en velbegrunnet redegjørelse om hvilke *in vitro*-alternativer som finnes innenfor det aktuelle feltet og hvorfor levende dyr eventuelt allikevel må brukes.

Link til uttalelsen fra den nederlandske komitéen:

<https://english.ncadierproevenbeleid.nl/latest/news/2020/10/1/info>

I Norge har ascites-metoden for produksjon av monoklonale antistoffer i levende dyr ikke vært brukt på mange år. Kaniner brukes i produksjon av polyklonale antistoffer via blodtapping. Disse forsøkene er definert som lett belastende og omfatter ikke mer enn noen titalls dyr per år. Det finnes én produsent i Norge som bruker høner i produksjonen av polyklonale antistoffer i egg. Disse forsøkene er også definert som lett belastende og omfatter noen hundretalls høner per år. I tillegg brukes noen hundretalls mus og rotter i utvikling av antistoffer med høy spesifisitet til bruk i immunologiforskning i terapeutisk sammenheng.

I februar 2021 tok Forsøksdyrforvaltningen kontakt med Forsøksdyrkomitéen og etterspurte en uttalelse angående anbefalingen fra EURL ECVAM. I tillegg ba de oss ta opp temaet på neste møte med European National Committee Network (ENCN).

I mars 2021 deltok Forsøksdyrkomitéen på møtet med ENCN og ledet en workshop hvor dette temaet ble diskutert. João Barroso fra EURL ECVAM var tilstede og ga en introduksjon til anbefalingen før det ble åpnet for diskusjon. Barroso gjorde det tydelig at anbefalingen ikke er et forbud, men en påminnelse om at medlemslandene skal håndheve artikkel 4 i Direktivet og kreve av søkerne at de tilegner seg oppdatert kunnskap om de antistoffene produsert via *in vitro*-metoder som finnes innenfor sitt felt. Han minnet om at bruken av antistoffer via *in vitro*-metoder er billigere, mer effektive og ofte av høyere kvalitet slik at reproduserbarheten blir bedre. Han sa at de spesifikke terapeutiske antistoffene kan være vanskelige å erstatte, men at disse forsøkene uansett ikke utgjør mange dyr. Den største dyregruppen brukes til produksjon av polyklonale antistoffer, hvor mange kan erstattes med *in vitro*-metoder. I tillegg kommer alle dyr som brukes til ascites-metoden, som ikke lenger er akseptabel. Kommentarene fra deltakerne gikk blant annet på at de følte at det manglet åpenhet rundt prosessen i forkant av publiseringen av anbefalingen og enkelte etterspurte publisering av hørings spørsmål og -svar. Barroso sitt svar til dette var at alle innsendte spørsmål under høringsperioden var politisk motiverte og at de ikke var publiserbare fordi de ikke inneholdt noen vitenskapelige argumenter for hvorfor man skal fortsette å bruke levende dyr. En annen kommentar gikk på at forskerne ikke hadde fått nok tid til å omstille seg og at EURL ECVAM ønsket endringen for raskt. Svaret på dette var at Direktivet sier at alternativer skal tas i bruk når de finnes, ikke når forskerne er klare for det. Det er nå 23 år siden ESAC sin uttalelse og 11 år siden direktivet kom, så de burde hatt god tid til å starte omstilling. I tillegg understrekes det at EURL ECVAM sin anbefaling viser til en utfasing og ikke et forbud, men at utfasingen skal starte nå. Det ble luftet et forslag om nedsetting av en arbeidsgruppe i ENCN som skal diskutere saken, men videre detaljer rundt dette ble ikke bestemt.

Den norske Forsøksdyrkomitéen la også fram spørsmålet rundt antistoff-produksjon i egg.

Barroso sitt svar:

*It sounds to me that such IgY antibodies produced in chicken eggs are still undefined reagents and there is probably a certain variability from batch-to-batch. So from this perspective, it could be advantageous to investigate if a similar antibody could be produced recombinantly by phage display to obtain a sequence-defined antibody that will be fully reproducible from batch-to-batch.*

#### **Forsøksdyrkomitéens uttalelse:**

Forsøksdyrkomitéen mener at de 3R'ene (replace, reduce og refine) er sentrale i forsøksdyrloverket og skal etterstrebes. Når det finnes gode alternativer til bruk av forsøksdyr skal disse tas i bruk. Vi anbefaler at Forsøksdyrforvaltningen følger EURL ECVAM sin anbefaling og avslår søknader om bruk av levende dyr til produksjon av både monoklonale og polyklonale antistoffer hvis det finnes vitenskapelig akseptable alternativer. Det bør stilles spesifiserte krav til søker om en velbegrunnet redegjørelse om hvilke *in vitro*-alternativer som finnes innenfor det aktuelle feltet og hvorfor levende dyr eventuelt allikevel må brukes, på lik linje med det som gjøres i Nederland. Det erkjennes at Norge i dag bruker relativt få levende dyr til disse formålene og at forsøkene er karakterisert som mildt belastende, noe som er bra, men det er ikke belastningen på dyret som skal bestemme om levende dyr skal brukes, men om det finnes gode alternativer.

**Komitéens godkjenning av uttalelsen:**

Denne uttalelsen er godkjent av komitéens medlemmer: Tore Kristiansen, Kristine Hansen, Susanna Lybæk, Kathrine Ryeng, Grete Bæverfjord, Hogne Bleie, Espen Engh og Jenny Mattisson.

Imot: Ingen.

Denne uttalelsen er signert av komitéens leder:



08.05.2021

Tore S Kristiansen,

Leder for Forsøksdyrkomitéen – Norges nasjonale komité for beskyttelse av forsøksdyr.