



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Aan
De Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC Den Haag

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.ncadierproevenbeleid.nl

Contactpersoon
Ferry Braunstahl

NCad@minlnv.nl

Onze referentie
NCad-2020-057

Datum: 24-08-2020
Onderwerp: briefadvies EURL-ECVAM-rapport over proefdiervrije antilichamenproductie

Geachte voorzitter en leden van de CCD,

EURL-ECVAM heeft recentelijk het rapport *Recommendation on non-animal-derived antibodies* gepubliceerd, waarin ze aanbeveelt om geen dieren meer te gebruiken voor de ontwikkeling en productie van antilichamen voor onderzoek, wettelijk vereist onderzoek, diagnostiek en therapeutische toepassingen, en dat EU-landen geen vergunningen meer zouden moeten afgeven voor de ontwikkeling en productie van antilichamen voor deze doeleinden middels het immuniseren van dieren (met verwijzing naar de EU richtlijn 2010/63/EU) als een solide wetenschappelijke verantwoording ontbreekt.

Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) heeft begin juli naar aanleiding van dit rapport van de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) de volgende adviesvraag ontvangen:

“Voor monoclonale antilichamen lijkt het nu wel duidelijk dat daar met name de faag-display techniek voldoende is ontwikkeld om als een volwaardig alternatief voor antilichaamproductie te dienen, voor multi- of polyclonalen wellicht nog niet. De CCD vraagt het NCad met name op dit punt meer duidelijkheid te scheppen over de interpretatie van het rapport en de consequenties voor de beoordeling van vergunningaanvragen in Nederland.”

Situatieschets Nederland

In Nederland worden circa tweeduizend dieren per jaar gebruikt voor de productie van antilichamen (bron:

<https://www.centralecommissiedierproeven.nl/documenten>). Het EURL-ECVAM-rapport geeft aan dat monoclonale antilichamenproductie middels de ascitesmethode onder alle omstandigheden niet langer geaccepteerd zou moeten worden (p. 9 van het rapport). Deze methode, die leidt tot ernstig ongerief bij de proefdieren, wordt in geen van de projecten waarvoor in Nederland een vergunning is afgegeven gebruikt. Dit is hier al geruime tijd niet meer gangbaar. De lopende projecten betreffen immunisaties van dieren voor de productie van

polyclonale antilichamen en voor het opwekken van specifieke immuuncellen in het kader van monoclonale antilichamen. Deze immuuncellen worden 'geoogst' en vervolgens gebruikt voor de *in vitro* productie van monoclonale antilichamen. Genoemde procedures bij de dieren veroorzaken licht tot matig ongerief. De aanbeveling van EURL-ECVAM kan consequenties hebben voor de partijen die voor hun activiteiten (onderzoek/productie) afhankelijk zijn van monoclonale en polyclonale antilichamen.

Analyse

Het EURL-ECVAM-rapport concludeert het volgende:

'Since phage display is a mature and proven non-animal technology for the development and production of reliable and relevant antibodies or affinity reagents, projects requesting authorisation for the use of animals for these purposes should systematically be challenged (in line with Articles 4 and 13 of Directive 2010/63/EU) and rejected by the authorising bodies where robust, legitimate scientific justification is lacking. In the light of the ESAC¹ Opinion (Annex 1) and the ESAC Working Group report (Annex 2), no scientifically justified exceptions could be identified.' (p9 EURL-ECVAM-rapport)

Niettemin laat de EURL-ECVAM-aanbeveling open dat er 'solide wetenschappelijke argumenten' kunnen zijn om van deze aanbeveling af te wijken. Het ECVAM rapport reikt deze echter niet aan. Op grond van eerste contacten en gesprekken met deskundigen concludeert het NCad dat er tussen de experts verschillende meningen zijn over de mogelijkheid van volledige vervanging van proefdieren voor (monoclonale) antilichaamontwikkeling en -productie door *in vitro*-technieken als de faag-display techniek, zoals het ECVAM-rapport stelt:

'Based on the available scientific literature, application examples and the experts' own extensive experience, the ESAC concluded that non-animal-derived antibodies are mature reagents generated by a proven technology that are not only equivalent to animal derived antibodies, but in many respects can offer significant scientific advantages and economic benefits.' (p5 EURL-ECVAM-rapport)

Voor monoclonale antilichamen spitsen de verschillende meningen zich vooral toe op wetenschappelijke argumenten. Daarnaast kunnen economische en juridische aspecten een complicerende factor zijn bij de overgang naar proefdiervrije methodes.

Voor polyclonale antilichamen zijn er algemenere twijfels over de huidige mogelijkheid deze te kunnen vervangen door de in het rapport genoemde 'multiclonale' antilichamen, bestaande uit een mix van monoclonale antilichamen. Er is op dit moment onvoldoende wetenschappelijke literatuur om de aanbeveling van EURL-ECVAM voor het vervangen van polyclonale antilichamen door multiclonalen te ondersteunen.

Advies

Het NCad onderschrijft de noodzaak van solide wetenschappelijke onderbouwing voor het aanvragen van proefdieren, zoals de standaard is bij het aanvragen van vergunningen voor dierproeven in Nederland. De Europese Richtlijn schrijft voor

¹ ESAC staat voor ECVAM Scientific Advisory Committee

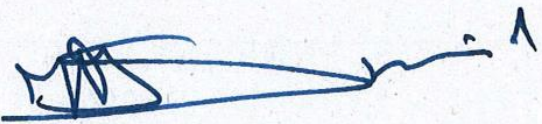
dat wanneer diervrije methoden even goede of betere resultaten geven, deze methoden moeten worden toegepast. Echter, het NCad constateert dat er in de literatuur en tussen experts verschillende meningen bestaan over de algemene toepasbaarheid van proefdiervrije methoden voor de ontwikkeling en productie van monoclonale en polyclonale antilichamen. Een volledig verbod op proefdiergebruik voor antilichaamproductie lijkt haar op dit moment daarom prematuur. Het NCad adviseert de CCD prudent om te gaan met de toetsing van vergunningaanvragen waarin de productie van antilichamen met behulp van proefdieren een rol speelt.

Bij de toetsing bevelen wij de volgende werkwijze aan:

1. De vergunningaanvrager motiveert uitgebreid waarom proefdieren voor de productie van de antilichamen nodig zijn.
 - a. Bij productie van polyclonale antilichamen worden de volgende vragen beantwoord:
 - Waarom wordt er geen gebruik gemaakt van monoclonale antilichamen?
 - Waarom wordt er geen gebruik gemaakt van multiclonaal antilichamen?
 - b. Bij productie van monoclonale antilichamen wordt de volgende vraag beantwoord:
 - Waarom wordt er geen gebruik gemaakt van proefdiervrije technieken als de faagdisplay-technologie?
2. Wanneer zij dat nodig acht laat de CCD de door de vergunningaanvrager aangeleverde onderbouwing toetsen door een of meerdere onafhankelijke *ter zake kundige experts*. Op verzoek van de CCD kan het NCad enkele namen van te raadplegen experts aanreiken.

Het NCad zal de ontwikkelingen op het onderwerp van antilichamenproductie nauwlettend blijven volgen. Hiervoor zal het NCad deskundigen consulteren en in de gaten houden welke activiteiten door andere Lidstaten worden ontplooid. Het NCad zal de CCD informeren over haar bevindingen.

Met vriendelijke groet,



Henk Smid
Voorzitter van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid