



Europa-
Kommissionen

Pas på dyrene og gør forskningen bedre

DIREKTIV 2010/63/EU
OM BESKYTTELSE AF DYR,
DER ANVENDES TIL VIDENSKABELIGE FORMÅL



GENETISK ÆNDREDE DYR

Europa-Kommissionen er ikke ansvarlig for nogen følger af videreanvendelsen af denne publikation.
Luxembourg: Den Europæiske Unions Publikationskontor, 2022



© Den Europæiske Union, 2022

Politikken for videreanvendelse af Europa-Kommissionens dokumenter gennemføres i henhold til Kommissionens afgørelse 2011/833/EU af 12. december 2011 om videreanvendelse af Kommissionens dokumenter (EUT L 330 af 14.12.2011, s. 39).

Medmindre andet er angivet, er videreanvendelse af dette dokument tilladt under en Creative Commons Kreditering 4.0 International (CC-BY 4.0)-licens (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Det betyder, at videreanvendelse er tilladt, med passende kildeangivelse og angivelse af eventuelle ændringer.

Ved enhver anvendelse eller gengivelse af elementer, der ikke ejes af Den Europæiske Union, kan det være nødvendigt at indhente tilladelse direkte fra de respektive rettighedshavere.

Print ISBN 978-92-76-52181-5
PDF ISBN 978-92-76-52176-1

doi:10.2779/456
doi:10.2779/593

KH-09-22-172-DA-C
KH-09-22-172-DA-N

**Ramme for genetisk ændrede dyr omhandlet i direktiv
2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til
videnskabelige formål**

Nationale kompetente myndigheder for gennemførelsen af direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål

Arbejdsdokument om genetisk ændrede dyr for at opfylde direktivets krav

- Erstatte konsensusdokument af 22.-23. marts 2012 —

Bruxelles, den 25.-26. november 2021

I 2011 nedsatte Kommissionen to ekspertarbejdsgrupper med henblik på at 1) udvikle et fælles format for statistisk rapportering og 2) vurdere forsøgenes belastningsgrad for at lette gennemførelsen af direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål.

Som en del af resultaterne af dette arbejde godkendte medlemsstaternes nationale kontaktpunkter et vejledende dokument om genetisk ændrede dyr med henblik på gennemførelsen af direktiv 2010/63/EU på deres møde den 22.-23. marts 2012, hvilket blev efterfulgt af godkendelsen af ordningen for velfærdsvurdering af genetisk ændrede dyr (indarbejdet i bilaget) på deres møde den 11.-12. juli 2012. En berigtigelse af bilaget blev godkendt den 23. januar 2013.

I lyset af den hurtige teknologiske udvikling i de seneste ti år og de åbenlyse vanskeligheder med at opnå en ensartet forståelse af, hvornår og hvilken tilladelse der kræves, og af, hvordan dyr, der anvendes til udvikling og bevarelse af nye genmodificerede dyrestammer, skal rapporteres, var Europa-Kommissionen vært for endnu et arbejdsgruppemøde om udvikling, avl og bevarelse af genetisk ændrede dyr i Bruxelles den 27.-28. juni 2018. Efter mødet blev der nedsat en række undergrupper, der fik til opgave at udvikle rammer for velfærdsvurdering for de mest almindeligt anvendte genetisk ændrede arter, og en undergruppe, der fik til opgave at identificere de informationselementer, der skal ledsage genetisk ændrede dyr, der overføres mellem virksomheder eller til steder uden for EU, for at sikre, at der anvendes hensigtsmæssig praksis for dyrehold og -pasning, der kan bidrage til en optimal anvendelse af begrænsning- og forfinelsespraksis.

Alle medlemsstater og de vigtigste interesseorganisationer blev opfordret til at udpege eksperter, der skulle give input til og deltage i drøftelserne. Dette dokument er blevet udarbejdet gennem arbejdet i alle ovennævnte europæiske arbejdsgrupper og med juridiske bidrag fra Kommissionen. Det blev godkendt af de nationale kompetente myndigheder med henblik på gennemførelsen af direktiv 2010/63/EU på deres møde den 25.-26. november 2021.

Ansvarsfraskrivelse:

Følgende retningslinjer skal hjælpe medlemsstaterne og andre, der er berøres af direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål (som ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2019/1010), med at nå frem til en fælles forståelse af direktivets bestemmelser og lette dets gennemførelse. Alle betragtninger bør læses sammenholdt direktiv 2010/63/EU og Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU. Dokumentets indhold pålægger ikke yderligere forpligtelser ud over dem, der er fastsat i direktivet.

Den Europæiske Unions Domstol har enekompetence til at fortolke EU-retten med retligt bindende virkning.

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDLEDNING	6
DEL 1: ADMINISTRATIVE PROCEDURER, DER INVOLVERER GENETISK ÆNDREDE DYR	8
1. BAGGRUND	8
2. RETLIG RAMME	9
3. AKTIVITETER, DER ER OMFATTET AF DEFINITIONEN AF ET FORSØG, OG SOM KRÆVER EN PROJEKTGODKENDELSE.....	10
4. FLOWDIAGRAM FOR KRAVENE TIL EN PROJEKTGODKENDELSE TIL UDVIKLING OG BEVARELSE AF GENETISK ÆNDREDE DYRESTAMMER	18
FLOWDIAGRAM FOR KRAVENE TIL EN PROJEKTGODKENDELSE TIL UDVIKLING OG BEVARELSE AF GENETISK ÆNDREDE DYRESTAMMER	19
5. TYPER AF PROJEKTER OG GODKENDELSESPROCESSER	20
6. CENTRALE ELEMENTER I EN PROJEKTANSØGNING MED HENBLIK PÅ PROJEKTEVALUERING	22
7. ÆNDRING AF PROJEKTGODKENDELSER	22
DEL 2: PRINCIPPET OM ERSTATNING, BEGRÆNSNING OG FORFINELSE VED UDVIKLING, OPDRÆT OG BEVARELSE AF GENETISK ÆNDREDE DYR.....	24
1. TILGÆNDELIGHED AF EKSISTERENDE STAMMER AF GENETISK ÆNDREDE DYR	24
2. VALG AF METODER TIL GENERERING AF NYE STAMMER AF GENETISK ÆNDREDE DYR	25
3. FORFINELSER I FORSØG, DER INVOLVERER GNAVERE (MUS OG ROTTER)	26
<i>Superovulation</i>	27
<i>Vasektomi</i>	27
<i>Embryooverførsel</i>	27
<i>Induktion og suppression af genaktivitet</i>	28
4. GENETISK KARAKTERISERING	28
5. VELFÆRDSVURDERING	30
6. OPDRÆT, PASNING OG BEVARELSE OG FORVALTNING AF OVERSKYDENDE DYR.....	31
<i>Minimering af antallet af overskydende dyr</i>	31
<i>Balance mellem forfinelse og begrænsning</i>	34
<i>Kryopræserving</i>	34
DEL 3: VELFÆRDSVURDERINGSORDNINGER FOR DE MEST ALMINDELIGE GENETISK ÆNDREDE ARTER	36
1. INDLEDNING	36
2. GENERELLE BETRAGNINGER	36
3. AFSNIT A I VELFÆRDSVURDERINGEN: SKABELON FOR ALLE ARTER OG TIDSPUNKTER	39
4. AFSNIT B I VELFÆRDSVURDERINGEN: SKABELON FOR SPECIFIKKE ARTER	41
<i>Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede gnavere</i>	41
<i>Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede fisk (benfisk)</i>	46
<i>Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede svin eller minigrise</i>	52
<i>Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede kyllinger</i>	56
DEL 4: OVERFØRSEL AF VELFÆRDSOPLYSNINGER OM GENETISK ÆNDREDE DYR	60
1. HOVEDPRINCIPPER.....	60
2. AFSNIT C — OVERFØRSELSMODEL FOR KRAV TIL DYREHOLD OG -PASNING AF GENETISK ÆNDREDE DYR	61
DEL 5: RAPPORTERING AF GENETISK ÆNDREDE DYR	63
1. DEN OVERORDNEDE RETLIGE RAMME.....	63
2. FLOWDIAGRAM OVER KRAVENE TIL STATISTISK RAPPORTERING OG GENNEMFØRELSESRAPPORTERING I FORBINDELSE MED UDVIKLING, BEVARELSE OG BRUG AF GENETISK ÆNDREDE DYR	63

3.1. ÅRLIG STATISTISK RAPPORTERING	65
<i>Retlige krav vedrørende rapportering af genetisk ændrede dyr og årlige statistikker</i>	65
<i>Indberetning af dyr, der er anvendt til udvikling af genetisk ændrede dyrestammer</i>	65
<i>Indberetning af dyr, der er anvendt til bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer</i>	66
<i>Indberetning af dyr, der overføres mellem forsøg, projekter, virksomheder og/eller medlemsstater</i>	66
3.2. GENNEMFØRELSERAPPORT HVERT FEMTE ÅR.....	72
<i>Retlige krav vedrørende genetisk ændrede dyr og medlemsstaternes gennemførelsesrapporter</i>	72
<i>Dyr, der opdrættes, aflives og ikke anvendes</i>	72
<i>Indsamling af væv</i>	73
TILLÆG.....	78
TILLÆG I: EKSEMPLER PÅ DATABASES OVER GENETISK ÆNDREDE DYRESTAMMER	78
TILLÆG II: PROJEKTANSØGNING OG -EVALUERING MED HENBLIK PÅ UDVIKLING OG BEVARELSE AF GENETISK ÆNDREDE DYRESTAMMER	79
<i>Indledning</i>	79
<i>Del A: Illustrative eksempler på de centrale oplysninger, der kræves i projektansøgninger vedrørende genetisk ændrede dyr</i>	79
<i>Projektforslaget</i>	79
<i>Ikke-teknisk projektresumé</i>	80
<i>Liste over de elementer omhandlet i artikel 37, stk. 1, litra c), og bilag VI</i>	80
<i>Del B: Illustrativt eksempel på evaluering af projektforslag vedrørende genetisk ændrede dyr</i>	90
TILLÆG III: BIBLIOGRAFI.....	102
TILLÆG IV: ANVENDTE BEGREBER	104

Indledning

I 2017 udgjorde genetisk ændrede dyr næsten en tredjedel (2,59 millioner) af alle dyr, der blev anvendt til videnskabelig forskning og forsøg i EU¹. Mus og zebrafisk var de hyppigst indberettede genetisk ændrede dyrearter, selv om der også blev indberettet et betydeligt antal sporefrøer, kaniner og rotter samt et mindre antal andre arter, f.eks. marsvin, hunde, grise, får, fjerkræ og andre fiskearter. 64 % af de zebrafisk og 38 % af de mus, der blev anvendt til forskning og forsøg, var genetisk ændrede.

I henhold til artikel 1 sammenholdt med artikel 3 og 17 i direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål, herefter "direktivet", anses udviklingen og bevarelsen af et genetisk ændret dyr som et videnskabeligt "forsøg", hvis fødslen eller udrugningen kan forvolde dyret smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål, i overensstemmelse med god veterinær praksis, forvolder. Ud over dyr, der anvendes direkte til forskning og forsøg, er dyr, der anvendes til udvikling af en ny genetisk ændret dyrestamme, og dyr, der anvendes til at bevare (opdrætte) eksisterende genetisk ændrede dyrestammer med en skadelig fænotype, derfor også omfattet af definitionen af et forsøg. Ud over genetisk ændrede dyr anvendt til forskning og forsøg blev der i 2017 anvendt næsten 1,3 millioner dyr til udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyr². Som følge af programmerne for udvikling og opdræt af genetisk ændrede dyr, der gennemføres for at sikre tilstrækkelig tilgængelighed af de krævede genetisk ændrede dyrestammer, blev yderligere 6,1 millioner dyr desuden indberettet som aflivet uden at være blevet anvendt i et forsøg³.

Der skal derfor lægges vægt på teknikker til produktion og bevarelse af genetisk ændrede dyr og på de særlige karakteristika, der opstår som følge af genetisk ændring, med henblik på at anvende princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse ved udvikling, opdræt, anvendelse og pasning af disse dyr. For at lette en ensartet forståelse af direktivets krav blev det desuden anset for nødvendigt med yderligere vejledning om de respektive administrative procedurer og rapporteringsforpligtelser, der følger af direktivet og Kommissionens tilhørende gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU.

I del 1 i denne vejledning beskrives den retlige ramme og de formelle forpligtelser i henhold til direktivet, og der gives oplysninger om de centrale elementer, der skal dækkes og beskrives nærmere i projektansøgninger og -evalueringer for at bidrage til at lette overholdelsen.

Del 2 omhandler anvendelsen af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse i forbindelse med udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer, som opdrættere, brugere, projektevaluators og inspektører bør overveje nøje, og heri opstilles en række generelle principper, der skal overholdes.

¹ Europa-Kommissionen, [2019 Statistical report, Commission Staff Working Document, SWD\(2020\)10 final](#) (2020).

² Europa-Kommissionen, [Commission staff working document SWD\(2017\) 353 final/2](#) (2017).

³ Europa-Kommissionen, [Report on the implementation of Directive 2010/63/EU, Commission Staff Working Document, SWD\(2020\)15 final](#) (2020).

Del 3 og 4 i denne vejledning omhandler ordningen for velfærdsvurdering for genetisk ændrede dyrestammer, der skal følges for at identificere virkningerne af den genetiske ændring med henblik på at:

- muliggøre klassificering af den genetisk ændrede dyrestamme afhængigt af, om den vurderes at have en skadelig eller ikke-skadelig fænotype
- tilvejebringe værktøjer til overvågning af de genetisk ændrede dyrs sundhed og velfærd
- fremme passende pasning og opstaldning, der er skræddersyet til dyrestammens behov
- give de nødvendige pasnings- og velfærdsoplysninger om de genetisk ændrede dyr, når dyr skal overføres til en anden virksomhed.

Der er udviklet en række brugerskabeloner for at give praktisk og nyttig vejledning inden for følgende områder:

- **Afsnit A i skabelonen til velfærdsvurdering for alle arter og tidspunkter** omhandler alle de relevante oplysninger, f.eks. beskrivelse af og navn på stammen, genetisk ændring, oplysninger om vurdering (dato og den ansvarlige for vurderingen), og angiver den endelige klassificering af den forventede belastningsgrad for stammen
- **Afsnit B i skabelonen til velfærdsvurdering for en specifik art** omhandler elementer og resultater, der er specifikke for den art, der vurderes.
- **Afsnit C i skabelonen indeholder kravene til dyrehold og -pasning for genetisk ændrede dyr**, som er baseret på resultaterne af vurderingen af dyrevelfærden og giver oplysninger om dyrevelfærd, man skal være opmærksom på i forbindelse med dyrestammen, specifikke opstaldnings- og plejebenhov og/eller forslag til forfinelsesstrategier.

Alle tre dokumenter vil tilsammen udgøre de nødvendige oplysninger, der skal ledsage genetisk ændrede dyr, når de flyttes inden for og mellem virksomheder.

Endelig omhandler del 5 de retlige rapporteringsforpligtelser vedrørende genetisk ændrede dyr i forbindelse med udvikling og bevarelse af dyrestammer, og der gives yderligere vejledning med henblik på at sikre, at kravene om årlig statistisk rapportering og gennemførelsesrapportering hvert femte år overholdes.

Del 1: Administrative procedurer, der involverer genetisk ændrede dyr

1. Baggrund

Siden 2011 er der afholdt en række møder i ekspertarbejdsgrupperne for at fastlægge, hvordan genetisk ændrede dyr bør behandles i forbindelse med direktivet. Som resultat af disse arbejdsgruppemøder er et arbejdsdokument om genetisk ændrede dyr⁴ blevet vedtaget, og Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2012/707/EU, som bl.a. fastlægger, hvordan genetisk ændrede dyr skal behandles i forbindelse med statistisk rapportering.

På grundlag af direktivets tekst valgte man at adskille skadelige genetisk ændrede dyrestammer og ikke-skadelige genetisk ændrede dyrestammer. Dette skyldtes hovedsagelig fjernelsen af kravet om en specifik projektgodkendelse og den dermed forbundne administrative byrde for ikke-skadelige dyrestammer, for hvilke der ikke var sandsynlighed for en risiko smerte, lidelse, angst eller varigt mén, jf. definitionen af "forsøg" i artikel 3, stk. 1. Uanset om en aktivitet kræver en udtrykkelig *projekt*godkendelse, skal det i denne forbindelse imidlertid bemærkes, at alle dyr, der opdrættes til videnskabelig brug, er omfattet af direktivets anvendelsesområde og efterfølgende kun må opdrættes af godkendte virksomheder, der opfylder kravene i lovgivningen.

I praksis har adskillelsen af skadelige dyrestammer fra ikke-skadelige dyrestammer skabt vanskeligheder for både myndighederne og operatørerne og har ført til uoverensstemmelser i praksis med hensyn til om en dyrestamme anses for skadelig eller ej, de kriterier, der anvendes ved beslutningstagningen, og medlemsstaternes efterfølgende rapportering. De forskellige tilgange til projektgodkendelser til udvikling af nye genetisk ændrede dyrestammer (der varierer fra projektgodkendelse til én dyrestamme til projekter, der dækker flere genetisk ændrede dyrestammer) har bevirket, at det ikke har været muligt at skabe lige konkurrencevilkår for operatørerne, hvilket er et af direktivets centrale mål. Sådanne problemer blev fremhævet i både rapporten om revision af direktivet, som blev offentliggjort i 2017⁵, og den første EU-rapport om gennemførelsen af direktivet, som blev offentliggjort i 2020³. Medlemsstaternes nationale kontaktpunkter mente, at yderligere klarhed og vejledning ville være gavnlig. Yderligere klarhed og præcision blev indarbejdet i Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU, som erstattede afgørelse 2012/707/EU.

I denne første del af vejledningen om genetisk ændrede dyr redegøres der nærmere for de vigtigste principper og nøgleelementerne vedrørende anvendelse, evaluering og godkendelse af projekter, der vedrører udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyr.

⁴ Nationale kompetente myndigheder for gennemførelsen af direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål, [Working document on genetically altered animals](#) (2013).

⁵ Europa-Kommissionen, [Rapport i henhold til artikel 58 i direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål](#) (2017).

2. Retlig ramme

Anvendelsesområdet for direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål, omfatter udvikling, bevarelse og anvendelse af genetisk ændrede dyr i Unionen. I Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU gives der yderligere anvisninger i den praktiske gennemførelse.

Som beskrevet ovenfor er alle dyr, der anvendes til videnskabelige formål, uanset om de er genetisk ændrede (skadelige eller ikke-skadelige) eller konventionelle/vilde, omfattet af direktivet. Opdrættere af dyr skal godkendes og udføre deres aktiviteter i overensstemmelse med direktivet. Tilsynet udøves af myndigheder, der skal foretage regelmæssige inspektioner af opdrættere, leverandører og brugere af dyr. Aktiviteter, der er omfattet af definitionen af et "forsøg", må kun gennemføres inden for rammerne af et godkendt projekt. Projektgodkendelse kan kun gives på grundlag af en positiv projektevaluering foretaget af en kompetent myndighed. Projektevalueringen skal sikre, at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse overholdes, og at myndigheden finder det godtgjort, at de skader, dyrene påføres, er begrundet i de forventede fordele under hensyntagen til etiske overvejelser.

For at afgøre, hvilke aktiviteter der er omfattet af et forsøg og følgelig kræver en projektgodkendelse, omfatter direktivets artikel 3, stk. 1, i definitionen af "et forsøg" alle handlinger, der er bestemt til eller sandsynligvis **vil medføre fødsel eller udrugning af et dyr eller udvikling og bevarelse af nye genmodificerede dyrestammer i en tilstand, der kan forvolde dyret smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål, i overensstemmelse med god veterinær praksis, forvolder.**

Som anført i Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU omfatter "genetisk ændrede dyr" genetisk ændrede (transgenetisk, knockout og andre former for genetisk ændring) dyr og naturligt forekommende eller inducerede mutanter (uanset mutationstypen), jf. definitionen i artikel 3, stk. 1.

I artikel 3, stk. 1, fastsættes endvidere minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst og varigt mén, hvorefter aktiviteten betegnes som "et forsøg" og skal godkendes inden for rammerne af et projekt (artikel 12, stk. 2).

I henhold til artikel 17 anses "et forsøg" for afsluttet, når der ikke skal gøres flere iagttagelser i forbindelse med dette forsøg, eller **når afkommet for nye genmodificerede dyrestammers vedkommende ikke længere observeres eller forventes at opleve smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål forvolder.**

Ifølge Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU anses en ny dyrestamme for at være "udviklet", når overførslen af den genetiske ændring er stabil (mindst to generationer), og når en velfærdsvurdering er gennemført. Der kræves videnskabeligt input om, hvilke sandsynlige virkninger den genetiske ændring vil forårsage, og hvornår sådanne ændringer sandsynligvis vil manifestere sig. Oplysninger/dokumentation, der indhentes i forbindelse med en velfærdsvurdering, og andre videnskabelige input afgør, om stammen vil blive klassificeret som skadelig/ikke-skadelig, når den opdrættes og bevares som en eksisterende dyrestamme. I forbindelse med bevarelsen af eksisterende dyrestammer anføres det bl.a. i artikel 1, stk. 2, at

vellykket anvendelse af bedøvelse, analgetika eller andre metoder, således at der ikke påføres smerte, lidelse, angst eller varigt mén, ikke udelukker anvendelsen af et dyr til forsøg fra dette direktivs anvendelsesområde. Opdræt af genetisk ændrede dyrestammer, som bevarer en risiko for udvikling af en skadelig fænotype (f.eks. risiko for infektion som følge af kompromitteret immunsystem), uanset den anvendte forfinelse (barriere/biosikre forhold), kræver en projektgodkendelse i henhold til artikel 1, stk. 2, da anvendelsen af forfinelse ikke fuldstændigt fjerner risikoen, men kun begrænser risikoen i den forbindelse (de positive indgreb, der kræves for at begrænse risikoen).

På samme måde kan det for forventede aldersbetingede lidelser forudsiges, at negative virkninger vil opstå senere i livet, efterhånden som dyrene bliver ældre, f.eks. hypertension. Hvis dyrene aflives på tidspunkter for at forhindre, at der opstår skadelige virkninger, fjerner dette ikke risikoen for dyrestammen, kun for det enkelte dyr, der er blevet aflivet. Disse dyrestammer skal derfor **klassificeres som skadelige** og skal have en projektgodkendelse.

I sjældne tilfælde kan det gennem levetidsundersøgelser fastslås, at disse aldersbetingede lidelser ikke er forbundet med skader eller nedsat levetid. Hvis dette påvises, kan dyrestammen omklassificeres som ikkeskadelig, og der kræves ingen projektgodkendelse fra dette tidspunkt.

Endelig er det vigtigt at minde om definitionen af et projekt i artikel 3, stk. 2, hvori det hedder, at "et projekt" er et **arbejdsprogram, der har et bestemt videnskabeligt formål og involverer et eller flere forsøg** (se eksempler i tillæg II).

3. Aktiviteter, der er omfattet af definitionen af et forsøg, og som kræver en projektgodkendelse

I overensstemmelse med ovennævnte direktivbestemmelser anses **udviklingen** af en ny genetisk ændret dyrestamme i princippet for at være et forsøg, da konsekvenserne af udviklingen af den nye dyrestamme ikke altid kan bestemmes fuldt ud på forhånd.

Når to dyrestammer med ikkeskadelig fænotype krydses/tilbagekrydses, og hvis det med rimelighed kan forventes, at den nye dyrestamme ikke vil resultere i en skadelig fænotype, finder kravet om en projektgodkendelse muligvis undtagelsesvis ikke anvendelse. Denne beslutning bør registreres tydeligt på den virksomhed, hvor dyrene opdrættes. Når der produceres afkom, skal det bekræftes, at dyrestammen ikke viser nogen skadelig fænotype ved hjælp af en velfærdsvurdering som beskrevet i afsnit 3. Alle disse dyr forbliver under virksomhedens beskyttelse og kontrol som dyr, der opdrættes til videnskabelig brug.

Bevarelsen af en eksisterende genetisk ændret dyrestamme anses for et forsøg, når dyrestammen udviser en skadelig fænotype.

I forbindelse med udviklingen og bevarelsen af genetisk ændrede dyrestammer udføres der særlige aktiviteter, f.eks. superovulation, vasektomi, embryooverførsel og indsamling af væv, med henblik på genotypebestemmelse. Størstedelen af disse er omfattet af definitionen af "et forsøg" i direktivets artikel 3, stk. 1.

Til indsamling af væv bør der anvendes den mindst invasive metode, der giver en tilstrækkelig DNA-prøve med hensyn til kvalitet og kvantitet til at udføre en robust genotypebestemmelse. Når det er muligt, bør denne metode samtidig sikre en meget pålidelig identifikation/mærkning. Hvis der anvendes overskydende væv fra en identifikations- eller mærkningsmetode, betragtes dette ikke som et forsøg (artikel 1, stk. 5, litra e)).

I tabellen nedenfor gives der et overblik over de mest almindelige aktiviteter, og hvornår disse skal være omfattet af en projektgodkendelse.

Aktivitet	Bemærkning	Projektgodkendelse påkrævet	Projektgodkendelse ikke påkrævet
Udvikling af en ny genetisk ændret dyrestamme	Genetisk manipulation af gameter eller embryoner	Udvikling af en ny genetisk ændret dyrestamme kræver en projektgodkendelse.	
	Krydsning af eksisterende dyrestammer	Udviklingen af en ny genetisk ændret dyrestamme ved at <i>krydse forskellige dyrestammer for at udvikle en ny genetisk ændret dyrestamme, hvor den nye dyrestammes fænotype ikke kan vurderes fremadrettet som ikke-skadelig, kræver en projektgodkendelse, jf.</i> Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU (bilag III, del B, afsnit B, Datainputkategorier, punkt 8) vedrørende de statistiske rapporteringsforpligtelser i forbindelse med brugen af dyr.	Når der udvikles en ny genetisk ændret dyrestamme ved at krydse/tilbagekrydse to dyrestammer med ikke-skadelig fænotype , og hvis det med rimelighed kan forventes, at den nye dyrestamme ikke vil resultere i en skadelig fænotype , finder kravet om en projektgodkendelse muligvis ikke anvendelse. I disse tilfælde skal den kompetente myndighed tage hensyn til principperne for beslutningstagning i virksomheden og sikre sig, at processerne er på plads, således at projektgodkendelsen hurtigt kan sikres, hvis disse forudsigelser viser sig at være ukorrekte.
	Mutagenese	Kemisk eksponering eller bestråling anvendes til at fremkalde tilfældig mutation i kimplanter, hvilket i mange tilfælde er skadeligt for afkom. Eksponering af forældre og afkom kræver projektgodkendelse.	
	Spontan skadelig mutant	Mutationer opstår spontant i al opdræt og fører i nogle tilfælde til skadelige egenskaber, som er af videnskabelig interesse. Når sådanne dyr bevares, opdrættes, leveres og/eller anvendes til et	Skadelige mutationer, der opstår hos enkelte dyr/kuld, som dog straks aflives, hvor den skadelige egenskab

		videnskabeligt formål, kræves der en projektkendelse.	<p>identificeres, og forældrene ikke bruges til opdræt igen.</p> <p>Nogle indavlede "vilde" dyrestammer udviser lejlighedsvis skadelige egenskaber, f.eks. hydrocephalus hos B6-mus. Disse dyrestammer bevares ikke for at undersøge hydrocephalus. Alle dyr, der identificeret med en sådan egenskab, aflives straks. Der vil blive gjort en indsats for at mindske forekomsten af egenskaberne ved selektivt opdræt.</p>
Bevarelse af en eksisterende genetisk ændret dyrestamme	Dyrestammens fænotype	<p>Opdræt af eksisterende dyrestamme med en skadelig fænotype.</p> <p>Dyrestammer med en velfærdsvurdering (som beskrevet i del 3), der viser, at dyrestammen har risiko for en skadelig fænotype over minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst eller varigt mén i dyrets levetid.</p> <p>Opdræt af skadelige dyrestammer ved at krydse het x het eller het x vildtype for at mindske/fjerne risikoen for udvisning af en skadelig fænotype kræver stadig en godkendelse.</p>	<p>Opdræt af eksisterende dyrestamme med en ikke-skadelig fænotype.</p> <p>Dyrestammer med en velfærdsvurdering (som beskrevet i del 3), der viser, at der sandsynligvis ikke er risiko for, at skader over minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst eller varigt mén vil opstå i dyrets levetid, f.eks. visse GFP-stammer.</p> <p>Hvis der opstår skadelige virkninger hos dyr fra en ikke-skadelig genetisk ændret dyrestamme (dvs. som ikke er opdrættet i henhold til en projektkendelse), skal velfærdsvurderingen revideres og ajourføres, og dyrestammen skal omklassificeres fra ikke-skadelig til skadelig. Der bør straks ansøges om godkendelse til at bevare linjen og til at opdrætte yderligere dyr hos den kompetente myndighed.</p>

	Immunkompromitterede dyrestammer	Immunkompromitterede dyrestammer er særligt følsomme over for infektion som følge af genændringen og skal holdes i særlige opstaldningsanlæg såsom et specifikt biosikkert miljø for at beskytte dem, og de kan også have behov for yderligere pleje ud over, hvad der kræves for konventionelle dyr for at bevare deres sundhed og trivsel. Sådanne dyrestammer defineres dyr med en skadelig fænotype, som kræver projektgodkendelse, jf. Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU, bilag III, del B, afsnit A, Almindelige bestemmelser, punkt 11. 7.	
	Aldersbetingede dyrestammer med skadelig fænotype	Skadelige fænotyper omfatter aldersbetingede genetisk ændrede dyrestammer . I Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU anføres det i bilag III, del B, punkt 11. 7, at "... Sådanne dyr omfatter bl.a. dem, der kræver ... yderligere pleje ud over, hvad der kræves for konventionelle dyr for at bevare deres sundhed og trivsel".	
	Cre-lox-dyrestammer	Opdræt af krydsede cre-lox-dyrestammer for at udtrykke skadelig fænotype kræver en projektgodkendelse.	Opdræt af ikkekrydsede cre-lox-dyrestammer, hvor der ikke udvises en skadelig fænotype, kræve ikke en projektgodkendelse.
	Inducerede eller undertrykte dyrestammer	Der er anvendt et inducerende stof for at "aktivere" en skadelig fænotype.	Dyrestammer, hvor den genetiske ændring af fænotypen kun er aktiv ved behandling med inducerende stoffer (f.eks. tamoxifen, tetracyclin osv.): de anses ikke for at have en skadelig fænotype før induktion og skal ikke godkendes før induktion.

		<p>Dyrestammer, hvor en genetisk baseret fænotype undertrykkes af behandling med suppressive stoffer (f.eks. tetracyclin), kræver en projektkendelse, selv om de ikke udviser en skadelig fænotype, fordi der skal træffes særlige foranstaltninger for at holde dyrestammen uskadelig.</p> <p>I Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU anføres det i bilag III, del B, afsnit A, punkt 11. 7, at "... Sådanne dyr omfatter bl.a. dem, der kræver ... yderligere pleje ud over, hvad der kræves for konventionelle dyr for at bevare deres sundhed og trivsel".</p>	
	Reporterdyrestammer		Forekomsten af reporter gener i genomet og molekyler resulterer ikke i sig selv i en skadelig fænotype. Opdræt af dyrestammer, som kun har fået tilført reporter gener, kræve derfor ikke godkendelse.
Genetisk karakterisering	Invasiv indsamling af væv	Indsamling af væv ved øreklipping, som ikke udføres med henblik på identifikation/mærkning, f.eks. hvis der anvendes alternative identifikationsmetoder såsom mikrochipning.	Overskydende væv fra identifikation/mærkning af et dyr (f.eks. øremærkning, men ikke halekupering eller finnekklipping).
		Indsamling af væv ved halekupering eller finnekklipping (metoder, der ikke er egnet til identifikation/mærkning af individer).	

		Indsamling af væv ved phalanx/tåklipning, som ikke udføres med henblik på identifikation/mærkning.	Overskydende væv fra identifikation/mærkning ved fjernelse af en enkelt distal phalanx, hvor det stadig betragtes som den mest raffinerede metode til identifikation af individuelle dyr, f.eks. nyfødte gnavere.
		Blodprøve (metode, der ikke er egnet til identifikation/mærkning af individer).	
			Væv indsamlet med invasiv metode, men først efter døden er bekræftet (post mortem).
	Ikke-invasiv		Metoder under minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst eller varigt mén (som defineret i artikel 3, stk. 1), f.eks. brug af fæces eller hårprøver.
			Observationsmetoder, f.eks. pelsfarve eller UV-lys.
Vasektomi		Kirurgisk indgreb, der kræves hos hanner, så de kan anvendes til at frembringe pseudodrægtighed. Kun det kirurgiske indgreb kræver godkendelse (efterfølgende naturlig parring er ikke et forsøg, se nedenfor).	
Superovulation		Injektioner, der kræves til videnskabelige formål, anses for at ligge over minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst eller varigt mén, udgør derfor forsøg.	
Embryooverførsel		Kræver kirurgisk implantation eller kræver indsættelse af rør gennem cervix (ikke-kirurgisk embryooverførsel), som ligger over minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst eller varigt mén og derfor udgør forsøg.	

Naturlig parring		<p>Naturlig parring, hvor ingen af forældrene bærer en skadelig fænotype.</p> <p>Hvis krydsningen genererer en skadelig fænotype f.eks. cre-lox-krydsninger, kræves der projektgodkendelse ved fødsel eller udrugning af afkom (artikel 3, stk. 1).</p>	<p>Når to dyrestammer med ikkeskadelig fænotype krydses/tilbagekrydses, og hvis det med rimelighed kan forventes, at den nye dyrestamme ikke vil resultere i en skadelig fænotype, finder kravet om en projektgodkendelse ikke anvendelse.</p> <p>Anvendelse af vasektomiserede dyr efter rekonvalescens til parring med henblik på at fremkalde pseudodrægtighed anses ikke for et forsøg.</p>
Rederivation		<p>Ved udførelse udelukkende til videnskabelige formål, f.eks. hvis immunresponsen kan være påvirket af det eller de tilstedeværende patogener, men hvor dyrenes sundhed ikke bringes i fare.</p>	<p>Ved udførelse til gavn for koloniens sundhed og/eller trivsel, dvs. når det er nødvendigt, at patogenet fjernes, fordi dyrenes sundhed vil blive påvirket, hvis dette ikke sker, f.eks. Mouse Hepatitis Virus (MHV).</p>
Kryopræserving		<p>Teknikker, hvor der anvendes levende dyr til kryopræserving til videnskabelige formål, når de udføres for at bevare en dyrestamme.</p>	<p>Når de udføres for at bevare en dyrestamme ved brug af frossen sæd fra aflivede dyr.</p>

I forbindelse med individuelle forsøg afhænger afgørelse af, om der kræves en projektkendelse, af formålet med aktiviteten, dvs. om den udføres til videnskabelige formål eller af hensyn til dyrets eller dets kolonis trivsel. Nedenfor gives en yderligere præcisering ved hjælp af to eksempler:

Rederivation

Mikrober kan være patogene eller kommensale. Mange rederivationer kræves for at fjerne kommensaler, der kan påvirke videnskaben. Når rederivationen ikke foretages af hensyn til dyrets/dyrenes velfærd, men foretages for at udvikle eller bevare dyr/kolonier af passende kvalitet og ensartethed med henblik på god videnskab, sker dette til videnskabelige formål, og rederivationen skal opfylde direktivets krav, herunder projektkendelse, uddannelse af involverede personer osv. Hvis den udpegede dyrlæge imidlertid fastslår, at rederivation er i dyrets eller koloniens interesse for at eliminere patogener fra kolonien, vil dette ikke være omfattet af definitionen af "et forsøg", og der kræves ikke en projektkendelse i henhold til direktivet. Dette vil ske i henhold til den relevante veterinærlovgivning i medlemsstaten. Beslutningstagning, anvendte antal osv. bør rapporteres i veterinære sundhedsjournaler (E&T Framework, modul 24 24.15) sammen med forsøg, der udføres af dyrlæger eller personer, som de lovligt kan uddelegere til (hvis relevant lokalt). Dette giver en vis fleksibilitet, men afgørelsen skal dokumenteres behørigt og være begrundet i gældende lovgivning.

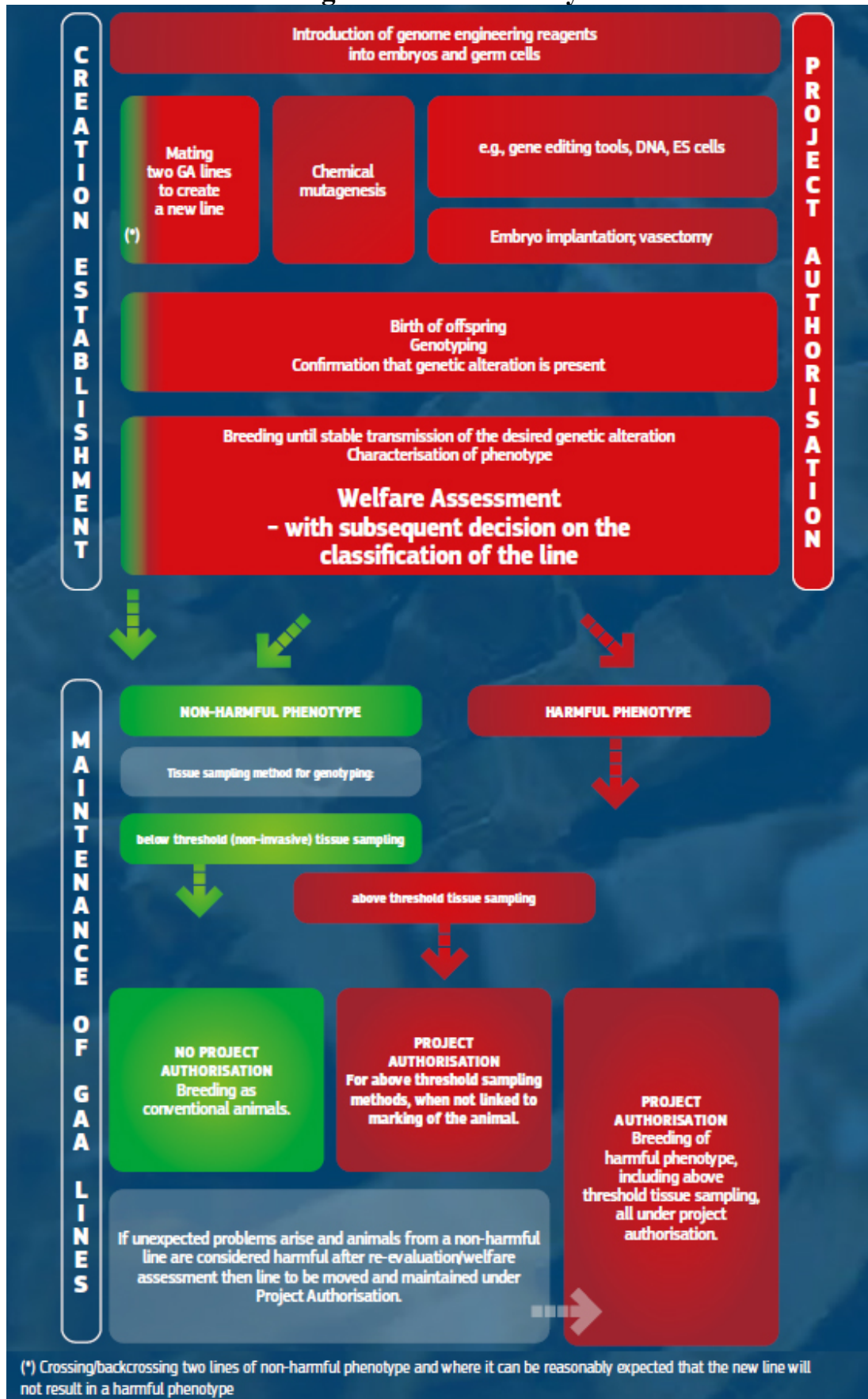
Kryopræserving

Kryopræserving (superovulation med udtagning af æg/embryo efter aflivning eller sædhøst med nedfrysning af gameter/embryoner, rekonstituering af en specifik genetisk ændret dyrestamme) foretages med henblik på at bevare den videnskabelige integritet og egnethed af en genetisk ændret dyrestamme, f.eks. for at forhindre genetisk drift, der er blevet identificeret i kolonien. Brugen af levende dyr til kryopræserving til videnskabelige formål kræver en projektkendelse. Kun når kryopræserving sker ved brug af frossen sæd fra aflivede dyr, ligger proceduren uden for definitionen af "et forsøg".

4. Flowdiagram for kravene til en projektkendelse til udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer

Flowdiagrammet på næste side viser de vigtigste trin i udviklingen og bevarelsen af en genetisk ændret dyrestamme og de dertil knyttede krav til en projektkendelse (områder markeret med rødt). Diagrammet kan hentes som en plakat på https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_posters_en.htm.

Flowdiagram for the requirements for a project approval for development and maintenance of genetically modified animal breeds



5. Typer af projekter og godkendelsesprocesser

Der er behov for en ensartet tilgang til projektgodkendelse, som omfatter udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer, for at nå direktivets mål om lige konkurrencevilkår for operatørerne i EU. På trods af bestræbelserne på at fremme en ensartet anvendelse af direktivet viste tilbagemeldingerne fra brugerne i 2016 med henblik på revisionen af direktivet i henhold til artikel 58⁵, at brugerne oplevede betydelige forskelle i projektgodkendelsesprocesserne med hensyn til produktionen af genetisk ændrede dyr, som varierede fra et krav om et særskilt projektforslag for hver ny genetisk ændret dyrestamme til den større fleksibilitet, der opnås med flere generiske projekter, hvor flere dyrestammer kan udvikles og bevares under en enkelt projektgodkendelse — hvilket resulterer i forskelle med hensyn til omkostninger og forsinkelser i forskningen. Reaktionen på revisionen viste også, at der var problemer med at overføre genetisk ændrede dyr mellem medlemsstaterne som følge af de forskellige tilgange til godkendelse og de varierende klassificeringer af dyrestammer (skadelige i forhold til ikke-skadelige dyrestammer), hvilket potentielt kan bringe dyrevelfærden i fare.

Siden vedtagelsen af direktivet har genredigeringsteknikkerne udviklet sig betydeligt. En af de vigtigste ændringer, der er resultatet af indførelsen af CRISPRCas/9-teknikker, vedrører de nye teknologiers tilgængelighed og tempoet i udviklingsprocessen. Som resultat af denne teknologi kan der udvikles flere dyrestammer på en brøkdel af den tid, som tidligere metoder krævede, således at der gradvis kan foretages udvælgelse med hensyn til, hvilke dyrestammer der bør videreføres med henblik på yderligere udvikling. Denne udvikling, der er sket siden vedtagelsen af direktivet, har en endnu større indvirkning på de dermed forbundne administrative processer i medlemsstater/regioner, hvor et projekt godkendes for én dyrestamme og ikke for flere dyrestammer inden for en bestemt sygdom eller et bestemt forskningsområde.

Det skal her bemærkes, at et projekt defineres som "et arbejdsprogram, der har et bestemt videnskabeligt formål". I henhold til direktivet skal projektevalueringen foretages med en grundighed, der er passende for projektypen, samtidig med at der gives mulighed for et realistisk skøn over skader og forventede fordele, og det sikres, at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse anvendes i projektet.

I artikel 38 opfordres der til den nødvendige fleksibilitet med hensyn til grundighed, der kræves i projektevalueringen, og artikel 40, stk. 4, og i visse tilfælde artikel 42, giver mulighed for at forenkle de administrative processer. Udviklingen af nye genetisk ændrede dyrestammer adskiller sig fra bevarelsen af et eksisterende genetisk ændret dyr til produktionsformål. Det må dog erkendes, at projektet ofte omfatter både udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer.

En projektansøgning skal derfor være tilstrækkelig detaljeret til, at projektevalueringen kan foretages i overensstemmelse med direktivets krav, samtidig med at den administrative byrde for både driftsledere og myndigheder minimeres.

Ændringer af projekter vedrørende udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer er omhandlet i afsnit 7.

Følgende aktiviteter skal være omfattet af en projektgodkendelse:

- Udvikling af nye genetisk ændrede dyrestammer (kravet om en projektgodkendelse finder dog ikke anvendelse, når en ny genetisk ændret dyrestamme udvikles ved at krydse/tilbagekrydse **to dyrestammer med ikkeskadelig fænotype**, og hvis det med rimelighed kan forventes, at den nye dyrestamme **ikke vil resultere i en skadelig fænotype**).
- Teknikker, der kræves for at udvikle nye dyrestammer, f.eks. vasektomi og superovulation.
- Bevarelse af eksisterende skadelige genetisk ændrede dyrestammer.
- Indsamling af væv (uanset dyrestammens fænotype, når der anvendes metoder til indsamling af væv til genotypebestemmelse, som overstiger tærskelværdierne).

Selv om bevarelsen af en dyrestamme med en ikkeskadelig fænotype ikke kræver en projektgodkendelse, skal det dog bemærkes, at virksomheden sandsynligvis skal have en projektgodkendelse til forsøg som f.eks. invasiv indsamling af væv til genotypebestemmelse.

Anbefalinger

For at harmonisere og forenkle den administrative praksis for at mindske den administrative byrde for både forskersamfundet og myndighederne og for at sikre overholdelse af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse bør det overvejes at

- gå fra projekter, der kun omfatter udvikling af enkelte dyrestammer, til projekter, der omfatter **udvikling af dyrestammer med tilknytning til et udpeget sygdomsområde eller et andet fokuseret projekttema**
- kombinere alle aktiviteter vedrørende genetisk ændrede dyr, dvs. udvikling, opdræt, bevarelse og andre forsøg vedrørende genetisk ændrede dyr i ét projekt
- fokusere på detaljeringsgraden i projektansøgningen:
 - på den ene side for at sikre, at alle de elementer, der kræves for at vurdere, om projektet er i overensstemmelse med princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse, og forbedre dyrevelfærden (herunder krav til pasning og opstaldning), er tilstrækkeligt dækket
 - på den anden side for at sikre, at de ønskede oplysninger er begrænset til elementer, der er relevante for vurderingen af projektets skadevirkninger og fordele (herunder eventuel foreslået genanvendelse)
- anvende flere generiske projekter, jf. direktivets artikel 40, stk. 4, f.eks. godkendelser, der dækker flere dyrestammer, for at undersøge patogenese af motorneuronygdom, hvor fænotyperne ligner hinanden, eller som på anden måde kan beskrives i et integreret arbejdsprogram.

6. Centrale elementer i en projektansøgning med henblik på projektevaluering

Formålet med projektevalueringen er at sikre, at direktivets krav overholdes, herunder at alle de elementer, der kræves i bilag VI til direktivet, og vedrørende gennemførelsen af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse i forbindelse med disse aktiviteter er medtaget. Del 3 i dette dokument indeholder en række anbefalinger til, hvordan princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse kan gennemføres i forbindelse med forskellige aktiviteter vedrørende udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer.

En projektansøgning skal være tilstrækkeligt detaljeret til, at det kan vurderes, om der er taget behørigt hensyn til sådanne elementer, så der kan foretages en evaluering.

I tillæg II, del A, gives der eksempler på den type oplysninger, der skal angives i en projektansøgning om udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyr, og i tillæg II, del B, skitseres de spørgsmål og overvejelser, der tages i betragtning i forbindelse med en sådan ansøgning under projektevalueringen (PE).

7. Ændring af projektgodkendelser

I henhold til direktivets artikel 44 er ændring af projektgodkendelsen kun påkrævet, når en ændring af projektet kan have negativ indvirkning på dyrevelfærden. Sådanne ændringer af et projekt kan føre til en forøgelse af antallet af dyr, indførelse af nye arter eller forøgelse af belastningsgraden i forhold til den oprindelige godkendelse.

I forbindelse med projekter vedrørende udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer vil produktionen af nye dyrestammer sandsynligvis øge det krævede antal, og belastningsgraden kan ændres efter vurderingen af dyrevelfærden. Hvis nye dyrestammer kan forudsiges på ansøgningstidspunktet, kan de medtages som en gruppe, f.eks. dyrestammer, der mærker neuroner, eller dyrestammer, der viser tegn på muskeldystrofi. Der vil dog være mange projekter, som skal ændres i løbet af deres levetid, f.eks. øget efterspørgsel eller ændring/udvidelse af den videnskabelige retning.

Et andet eksempel er behovet for en proces til omgående håndtering af ændringer, hvis der er konstateret yderligere velfærdsproblemer ud over dem, der oprindeligt blev overvejet. Det kan f.eks. være:

1. skadelige dyrestammer med en belastningsgrad, der overstiger det forventede (f.eks. klassificering som fremadrettet mild belastning, men moderat belastning for dyrene i praksis), eller
2. uventede skadelige virkninger hos en dyrestamme, der oprindeligt var klassificeret som ikke-skadelig, som kræver, at dyrestammen medtages i en projektgodkendelse.

Projektansøgningernes struktur og indhold og den grundighed, der kræves i godkendelsesprocessen, kan have stor betydning for det antal ændringer, der kræves over en femårig periode.

Anbefalinger

- ☐ Overvej ansøgningens struktur og centrale elementer for at minimere antallet af ændringer, samtidig med at der gives mulighed for en tilstrækkelig grundighed, så projektevalueringen kan foretages.
- ☐ Kravet om ændringer begrænses til kun at omfatte ændringer, som kan have en negativ indvirkning på dyrevelfærden, eller som er nødvendige for at revurdere analysen af projektets skadevirkninger og fordele.

Del 2: Princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse ved udvikling, opdræt og bevarelse af genetisk ændrede dyr

Anvendelse af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse ved praksis for udvikling, opdræt og bevarelse af genetisk ændrede dyr

Der bør tages hensyn til princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse i alle faser fra projektets start til udvikling, opdræt og levering af genetisk ændrede dyrestammer.

I denne del 2 af vejledningen fremhæves de områder, hvor der især på fokuseres på anvendelsen af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse.

1. Tilgængelighed af eksisterende stammer af genetisk ændrede dyr

Der bør ikke udvikles en dyrestamme, hvis den eller et alternativ, som kan nå det videnskabelige resultat, allerede findes. Der er imidlertid en række problemer vedrørende oplysninger om og adgang til allerede eksisterende genetisk ændrede dyrestammer.

Der findes flere specialiserede databaser over eksisterende genetisk ændrede dyrestammer. Eksempler på sådanne eksisterende databaser findes i tillæg I. Som det ofte er tilfældet, oprettes der imidlertid løbende nye databaser, mens ældre databaser enten slettes eller ikke vedligeholdes. Der findes desuden ikke en samlet platform til udveksling af oplysninger mellem forskellige organisationer eller forskningsinstitutioner om eksisterende dyrestammer på tværs af arter og stammer.

Modeller for genetisk ændrede dyr deles ikke nødvendigvis mellem individuelle forskningsgrupper i virksomheder, og de deles i endnu mindre grad eksternt med forskningsgrupper på andre anlæg og/eller i andre lande eller gennem åben adgang.

Der kan være problemer med fortrolighed og/eller intellektuel ejendomsret, som forsinker eller i visse tilfælde forhindrer adgang til teknologier og nye stammer af genetisk ændrede dyr.

Sundhedstilstanden er muligvis ikke egnet. I dette tilfælde bør det besluttes, om det er bedre at foretage rederivation til dyr med en passende status som patogenfri eller at genudvikle dyrestammen.

Anbefalinger:

- ☐ For at undgå unødvendige gentagelser skal der foretages en systematisk søgning i tilgængelige databaser over eksisterende genetisk ændrede dyrestammer, inden der træffes beslutning om at generere en ny. En dyrestamme bør kun gendes, når der er specifik videnskabelig begrundelse, manglende tilgængelighed eller et problem med adgang til en eksisterende dyrestamme.
- ☐ Det er vigtigt regelmæssigt at gennemgå status for databaser (uanset om de løbende vedligeholdes), der anvendes til at søge efter eksisterende dyrestammer, og at sikre en grundig søgning for at identificere eventuelle nye databaser, der måtte være blevet udviklet i mellemtiden.

- ☐ En fælles platform for udveksling af oplysninger om eksisterende dyrestammer på tværs af arter og stammer vil være til gensidig fordel for at begrænse omkostningerne ved gentagelser (tid og ressourcer) og bidrage til begrænsning og forfinelse.
- ☐ Forskningsgrupper og dyrevelfærdsorganer bør gennemgå den interne brug af for at sikre, at der ikke sker gentagelser inden for virksomheden. Hvis de enkelte grupper er i besiddelse af almindeligt anvendte modeller, giver rationalisering til en enkelt avlskoloni mulighed for bedre planlægning med henblik på en mere effektiv anvendelse af dyr, begrænsning af antallet af overskydende dyr og større kontrol med spørgsmål som genetisk drift.
- ☐ Forskningsgrupper bør overveje at rekvirere genetisk ændrede dyr eksternt for at undgå gentagelser, der er nødvendige for at opdrætte og bevare kolonier af genetisk ændrede dyr, som er en naturlig følge af flere spredte kolonier. Konsolidering af dyrestammer, f.eks. dyrestammer, der bærer specifikke rekombinaser, betingede alleler eller reporter gener, vil forbedre effektiviteten og begrænse antallet af overskydende dyr på nationalt og internationalt plan.
- ☐ Brugersamfundet bør gøre en indsats for at forbedre den åbne udveksling af oplysninger om og levering af eksisterende genetisk ændrede dyrestammer til gensidig fordel og for at ajourføre de databaser, som de har adgang til.
- ☐ Der bør anvendes standarddeskriptorer baseret på fast terminologi for nomenklatur (<http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml>) og velfærd (f.eks. www.mousewelfareterms.org) til at registrere oplysninger om genetisk ændrede dyrestammer og til at søge efter eksisterende genetisk ændrede dyrestammer.
- ☐ Datalagre (databaser og kryolagringsanlæg) bør indeholde oplysninger om fænotype, mutationsdesign, velfærd, opstaldning og pasningsbehov. Det vil bidrage til konsistens i hele Europa, hvis der medtages oplysninger om, hvorvidt dyrestammen er klassificeret som en skadelig eller ikke-skadelig fænotype.
- ☐ Brugere af genetisk ændrede dyr bør overveje at udvikle strategier til at identificere og løse problemer med fortrolighed og/eller intellektuel ejendom for at mindske unødvendige gentagelser af genetisk ændrede dyrestammer.
- ☐ Der bør være et standardiseret sæt oplysninger, som ledsager dyrene, når de flyttes til en ny virksomhed (se del 4 i denne vejledning).

2. Valg af metoder til generering af nye stammer af genetisk ændrede dyr

Der findes nu en række metoder til at generere nye stammer af genetisk ændrede dyr. De "traditionelle" metoder med genmanipulering er i vid udstrækning blevet erstattet af endonukleasemedierede genredigerings teknikker, hvoraf CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas er blevet dominerende. Efterhånden som genmanipulationsteknikkerne udvikler sig, vil der uundgåeligt blive anvendt nye og mere kontrollerede metoder. Mosaikisme, uforudsigelige ændringer på målstedet og virkninger uden for målgruppen er fortsat potentielle problemer. Det kan være nødvendigt at inddrage specialister for at løse/minimere disse problemer. Tilfældig transgenese kræver god begrundelse som følge af de uforudsigelige resultater af ikkemålrettet integration i kodning

eller forskriftsmæssig genomregime. Embryonale stamceller spiller dog fortsat en rolle i udviklingen af nye modeller, når der sigtes mod komplekse genomændringer, navnlig homologe rekombinationer af længere strækninger af genomet.

CRISPR/Cas9-teknologien har fremmet og muliggjort udviklingen af nye genetisk ændrede dyr på en måde, der gør det lettere for mange forskere at udvikle en dyrestamme end ved at anvende allerede eksisterende metoder.

Det videnskabelige behov vil generelt være afgørende for, hvilken metode der vil blive anvendt. Hver metode giver forskellige udfordringer og muligheder, både for forskningen og med hensyn til gennemførelsen af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse, navnlig det krævede antal dyr. Antallet af dyr påvirkes også af den ønskede models kompleksitet, dvs. hvor mange samtidige genmanipulationer der er behov for.

Der bør være systemer til validering af de gener, der er af interesse, og regionerne for indsættelse/sletning, og avlslinjer bør altid kunne spores ved hjælp af klar dokumentation.

Et genotyping-assay bør altid være specifikt for den genetiske ændring af stammen (dvs. allelspecifik) og ikke for et almindeligt transgen såsom CRe, GFP, neo osv., da disse genetiske sekvenser er almindelige i laboratoriebestande, og et generisk assay vil ikke angive, hvornår stammer, der bærer dem, er blevet blandet.

Anbefalinger:

- ☐ Det bør overvejes, hvordan den præcise manipulering med den valgte metode til generering af nye dyrestammer kan optimeres, og hvordan der kan screenes og kontrolleres for uønskede molekulære hændelser. Hvis specialviden inden for genetisk kvalitetskontrol ikke er tilgængelig lokalt for at sikre en effektiv produktion, bør det overvejes at udlicitere dette til andre.
- ☐ Der bør foretages en omhyggelig validering af, om det undersøgte gen opfylder de videnskabelige behov.
- ☐ Uanset hvilken metode der vælges, er der behov for en kvalitetssikringskomponent, der skal sikre den ønskede mutationsstruktur, når der udvikles nye dyrestammer, og at opdrætsprogrammet bevarer den som forventet. Kvalitetssikringskomponenter bør betragtes som en del af bevarelse af den genetiske integritet af den model, der produceres.
- ☐ Udvidelse af udbuddet af dyr fra dyrestammer, der ikke er etableret og/eller velkarakteriseret, bør undgås.
- ☐ For at sikre god genetisk integritet bør der anvendes sekventering og robuste protokoller for genotypebestemmelse, der kan validere lineariteten.

3. Forfinelser i forsøg, der involverer gnavere (mus og rotter)

Der er mange muligheder for at anvende forfinelse i forbindelse med almindelige forsøg, der udføres med henblik på at udvikle og bevare genetisk ændrede dyrestammer. Da virkningen af disse elementer varierer (f.eks. afhængigt af alder eller dyrestamme), er det vigtigt, at valg vedrørende de elementer, der er anført nedenfor, drøftes og vurderes fra sag til sag.

Superovulation

- Baggrundsstammen kan påvirke det antal afkom, der produceres, og dermed det antal dyr, der anvendes. Den vigtigste faktor er imidlertid det videnskabelige krav til den endelige baggrundsstamme, hvorpå den genetiske ændring er nødvendig, for at optimere produktionen og undgå tilbagekrydsning.
- Oocyt- og embryonproduktionen påvirkes også af hunnernes alder og vægt. Ved superovulation giver en umoden hun flere oocytter og foretrakkes, når der genereres oocytter til in vitro-befrugtning (IVF) eller embryoner til kryopræserving. Derfor anbefales unge hunner, der ikke har ovulation. De fleste enheder ville ikke parre unge (små) hunner med store potentielt overvigorøse hanner.
- Ved kryopræserving bør det overvejes at anvende sæd udtaget fra aflivede hanner inden dannelse og nedfrysning af embryoner. Det er en mere forfinet metode, som resulterer i en begrænsning af det antal dyr, der kræves til arkivering.
- Der bør sikres et hensigtsmæssig og forfinet hormonstimuleringsregime, herunder optimal timing/interval, alder og vægt for hunner under hensyntagen til både videnskabelige og dyrevelfærdsmæssige behov.

Vasektomi

- Overvejelser vedrørende anvendelsen af sterile hanner:
 - o samlet parringspræstation for genetisk sterile (potentielt begrænsede) dyr i forhold til vasektomiserede dyr og
 - o indvirkningen på antallet, hvis det er nødvendigt at opretholde en avlskoloni for at forsyne de genetisk sterile handyr (hvilket kan medføre et øget antal overskydende dyr, medmindre de anvendes til andre formål).
- Hvis vasektomiserede hanner skal præpareres, bør den seneste videnskabelige dokumentation konsulteres for at afgøre, om skrotal incision bør foretrakkes frem for den abdominale metode.
- Med henblik på effektiv parring og produktion af pseudodrægtige hunner bør hannernes præstationer overvåges, og hannerne bør erstattes efter behov for at sikre vigør og effektivitet.

Embryooverførsel

- Valg af baggrundsstamme påvirker hunners evne til at passe afkommet.
- Alderen og vægten af hanner, der anvendes til at fremkalde pseudodrægtighed, bør vælges, så eventuelle negative indvirkninger på hunnernes velfærd undgås.
- Anvendelse af kirurgisk embryooverførsel i forhold til ikke-kirurgisk embryooverførsel (NSET): NSET er umiddelbart den mest forfinede metode, men den er på nuværende tidspunkt ikke egnet til meget tidlige embryoner (0,5 dage efter befrugtning), hvor succesraten er ringe. NSET bør dog overvejes i forbindelse med senere embryonfaser før implantation.
- Kirurgisk metode: Embryoner kan implanteres ved hjælp af en enkelt eller bilateral incision. Mulighederne bør overvejes i samråd med den udpegede dyrlæge under hensyntagen til de forventede positive resultater af hver metode og de forskellige indvirkninger på velfærden.

Induktion og suppression af genaktivitet

- Det forhold, at fænotypen hos inducerbare mutanter kan aktiveres umiddelbart før den påtænkte anvendelse og ikke er til stede i hele dyrets levetid, kan bidrage til forfinelse ved at begrænse den periode, hvori dyrene oplever smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Det skal dog bemærkes, at stoffer, der indgives med henblik på suppression og induktion af genekspression (f.eks. tamoxifen), i sig selv kan forårsage uønskede bivirkninger, f.eks. vægttab.
- Hvis et dyr udviser en skadelig fænotype, bør udviklingen af ethvert skadeligt træk håndteres med en veldefineret plejepakke og/eller strengt anvendte humane endepunkter.

4. Genetisk karakterisering

Genetisk karakterisering er nødvendig for at bekræfte dyrets ønskede genotype. Det er afgørende, at karakteriseringen ikke kun sker ved udviklingen, men også for at bevare den krævede genotype med opdræt og bevarelse. Der skal udvises omhu for at undgå utilsigtet krydsning, navnlig i åbne bure. Der er risiko for utilsigtet kontaminering. God uddannelse af investigatorene, herunder god håndteringspraksis og anvendelse af sikre bure, nøjagtig udvælgelse og registrering af dyr og indførelse af et robust informationssystem for opdrætsforvaltning bør minimere "utilsigtet" opdræt og fremhæve betydningen af genetisk kvalitet/drift.

Genetisk drift vil ske med tiden. Regelmæssig genopfriskning enten til en genetisk kontrolleret baggrund eller fra kryopræservede bestande er bedste praksis i forbindelse med forvaltning af alle genetisk ændrede dyrestammer. Når der genereres en dyrestamme internt eller hos en leverandør, bør der udvises omhu for at arbejde med en defineret baggrund. Ved modtagelse af dyr eller arbejde med nedarvede dyrestammer skal disse analyseres grundigt, inden de anvendes til at generere videnskabelige data.

Det er afgørende, at der anvendes paneler for genetisk integritet til at vurdere baggrundsstammens integritet ud fra et videnskabeligt dataperspektiv for at undgå sammenblanding. En sådan omhu i forbindelse med den genetiske kvalitet skal rapporteres og offentliggøres, hvis det er relevant, og medtages i overførselsdokumentationen for at sikre, at de modtagende institutioner eller organisationer har kendskab til den kvalitetskontrol, der er anvendt i forbindelse med en model for genetisk ændrede dyr.

Genetisk karakterisering kan foretages på en række forskellige måder, der varierer fra ikke-invasive metoder (f.eks. observation) til meget invasive metoder ved hjælp af vævsindsamling (f.eks. afklipping af hale eller phalanx (tå)). Den mest forfinede metode bør anvendes i overensstemmelse med et nøjagtigt videnskabeligt resultat.

Der kan udtages prøver til genotypeverifikation fra dyr, der dør eller aflives i kolonien, f.eks. overskydende dyr.

I nogle tilfælde kan væv, også invasivt, udtages som et biprodukt fra mærkningen af et dyr, f.eks. øreklipping. I henhold til direktivet er mærkningen af dyret med henblik på identifikation

ikke omfattet af definitionen af et forsøg og skal derfor ikke udføres i henhold til en projektgodkendelse.

Som den første indeholdt EU-rapporten om gennemførelsen af direktivet oplysninger om de metoder, der anvendes til genetisk karakterisering af genetisk ændrede dyr. På grund af manglen på data af tilstrækkelig kvalitet om andre arter var det kun muligt at analysere oplysninger fra mus. Resultaterne viste, at over halvdelen af vævsprøverne i 2017 blev udtaget som overskudsmateriale fra identifikation/mærkning af dyr (89 % fra øreklipping og 11 % fra phalanx-klipping). En betydelig andel af dyrene blev underkastet invasiv indsamling af væv i henhold til en projektgodkendelse, som ikke var overskydende væv fra mærkningen, og halebiopsi er øjensynligt en udbredt metode inden for denne gruppe. Det forekommer sandsynligt, at en stor del af dette umiddelbart kan erstattes med en mere forfinet metode.

Brugen af ikke-invasive indsamlingsmetoder (under minimumstærsklen for smerte, lidelse, angst eller varigt mén, der kræver projektgodkendelse) tegnede sig for mindre end 2 % af al prøveindsamling, idet anvendelsen af post mortem-materiale tegnede sig for størstedelen i denne kategori, og enkelte anvender observation, eksponering for specifikke lysforhold eller indsamling af hår.

Med hensyn til invasive metoder til indsamling af væv i henhold til en projektgodkendelse var halebiopsi efterfulgt af ørebiopsi de mest almindelige metoder (henholdsvis 65 % og 20 %). Distal phalanx-biopsi udgjorde dog stadig 13 % af de invasive metoder. Det skal bemærkes, at nogle medlemsstater ikke længere tillader eller kraftigt fraråder anvendelsen af distal phalanx-biopsi til indsamling af væv. Hvis der skal foretages genotypebestemmelse i den første leveuge, kan amputation af distal phalanx og halespidsen være de eneste mulige metoder hos mus. Hos umodne mus er smertevejene ikke fuldt udviklet. Der bør gives en særlig begrundelse for, hvorfor de valgte metoder er de mest forfinede.

Jo mere en teknologi udvikles og udbredes, jo mere effektivt kan den anvendes — præcist som med al anden teknologi. Hurtig modtagelse af resultater er afgørende for optimal koloniforvaltning og planlægning af undersøgelser og for at sikre, at dyrene anvendes effektivt i en optimal alder.

Andre spørgsmål, der skal overvejes for at mindske og forfine virkningerne på dyret, omfatter:

- anvendelse af fluorescerende markører (ikke-invasive) til at angive, hvornår genet forekommer
- anvendelse af væv fra dyr, der er aflivet under karantæne eller rederivering
- indsamling af prøver fra aflivede overflødige avlsdyr
- indsamling af så lidt væv som muligt
- valg af analysemetode:
 - forbedret nøjagtighed giver mulighed for en stærkt begrænset prøvestørrelse
 - metodens pålidelighed fjerner behovet for sekundær test/prøveindsamling
- opbevaring af en del af vævet, hvis ny prøve/analyse er påkrævet
- eventuel halebiopsi udføres, inden ossifikation og innervation er fremskreden (unge dyr)

- lokal og/eller generel bedøvelse bør anvendes efter behov for at sikre den højeste grad af forfinelse ved hver metode til indsamling af vævsprøver
- hos zebrafisk gør genotypebestemmelse af larver det muligt at fjerne uegnede overskydende dyr, før de selvstændigt kan indtage føde
- hurtige analyser, som begrænser den tid, fiskene skal holdes særskilt, til en eller to dage, er anvendte forfinelser.

Anbefalinger:

- ☐ Der bør så vidt muligt anvendes ikke-invasive metoder til indsamling af væv til genotypebestemmelse.
- ☐ Hvis der kræves invasive metoder, bør de mest forfinede (mindst belastende) anvendes. Haleprøver kan næsten altid erstattes af en mere forfinet metode og kræver en meget god begrundelse for at blive godkendt.
- ☐ Forpligtelsen til at forfine metoder til indsamling af væv bør systematisk varetages af personer med ansvar for kolonier, virksomheder (f.eks. af dyrevelfærdsorganer) og myndigheder, der har til opgave at evaluere projekter.
- ☐ Når der anvendes invasive metoder til identifikation/mærkning af dyrene (f.eks. ørehak/-klip), bør disse give overskydende væv til genotypebestemmelse.
- ☐ Projektevaluators bør sikre, at der gives en passende begrundelse for anvendelsen af invasive metoder, der ikke anvendes til mærkning.
- ☐ Dyrevelfærdsorganer medvirker ved indhentning og udveksling af oplysninger om nye ikke-invasive metoder til indsamling af væv (f.eks. ikke-invasiv indsamling af okulære prøver (tårer)) og forfinelse af invasive metoder til indsamling af væv.
- ☐ Når der anvendes invasiv indsamling af væv, bør det overvejes at anvende analgetika/bedøvelse (under hensyntagen til de potentielle yderligere skader som følge af anvendelsen af bedøvelse/analgetika).
- ☐ Anvendelsen af distal phalanx-biopsi alene for at indsamle væv bør ophøre.
- ☐ Da halebiopsi, ørebiopsi og fjernelse af en del af eller hele digit stadig er de mest almindeligt anvendte metoder i EU, bør inspektionerne systematisk undersøge, om de mest forfinede metoder til identifikation/mærkning og indsamling af væv anvendes.
- ☐ Virksomhederne bør udvikle systemer, der sikrer hurtig modtagelse af genotyperesultater.
- ☐ Virksomhederne bør overveje, om det er mest effektivt at have genotypetjenester inden for deres organisation eller anvende eksterne professionelle genotypetjenester.

5. Velfærdsvurdering

En omfattende velfærdsvurdering vil identificere velfærdsproblemer, som kan løses gennem anvendelse af forfinelses- (eller begrænsnings-) strategier, herunder etablering af humane endepunkter

En velfærdsvurdering giver oplysninger om, hvorvidt der er behov for yderligere krav til dyrehold og -pasning. Den bidrager også til at skelne mellem skadelige og ikke-skadelige dyrestammer og klassificeringen af belastningsgraden for skadelige dyrestammer i projektgodkendelsen.

Uventede skadelige fænotyper kan skyldes den genetiske ændring, der anvendes på dyret. Ved en engangsvirkning/et sundhedsproblem skal der vurderes, om virkningen eller problemet skyldes en genetisk virkning, der er en følge af den genetiske manipulation. Der kan være behov for yderligere diagnosticering, og den udpegede dyrlæge bør inddrages i disse drøftelser. Gentagne vedvarende tegn, der udvikler sig hos en dyrestamme, har i mange tilfælde en genetisk oprindelse. Ændringer i miljøet kan desuden også påvirke arten og indtræden af kliniske tegn og anvendelsen af humane endepunkter.

Anbefalinger:

- ☐ Arten af og tidspunktet for vurderingerne bør vælges ud fra den forventede karakter af og det forventede tidspunkt for indtræden af den kliniske virkning af genændringen.
- ☐ Der bør drages omsorg for at overvåge alle aspekter af dyrenes trivsel, og hvor de påvirker dyrets velfærd, registreres og forvaltes hensigtsmæssigt.
- ☐ Vurderingen bør gøre det muligt at adskille geneffekterne fra normale baggrunds-/opdrætsvirkninger, herunder forplantningsevne, f.eks. tabsprocenter før fravæning.
- ☐ Den tilsvarende baggrundsstamme eller referencedyrestamme bør anvendes som basislinje for at sikre, at fænotyperne ikke blandes med baggrundstræk.
- ☐ Vurderinger af dyrevelfærd bør gentages, hvis der sker ændringer i miljøet (herunder en ændring af virksomheden).
- ☐ Vurderinger af dyrevelfærden bør gentages, hvis der ses nye vedvarende tegn hos dyrestammen (herunder en ændring af dyrenes alder).

Afsnittet om velfærdsvurderingsordninger (se del 3 i denne vejledning) indeholder mere detaljerede oplysninger om det antal dyr og de kliniske parametre, der skal medtages i velfærdsvurderingen, og der gives standardkabeloner, som kan anvendes for at forbedre ensartetheden.

6. Opdræt, pasning og bevarelse og forvaltning af overskydende dyr

Minimering af antallet af overskydende dyr

I EU blev der i 2017 aflivet 12,6 millioner dyr, som var blevet opdrættet til videnskabelige formål, uden at være blevet brugt. Næsten 49 % af disse kom fra enten udviklingen af nye genetisk ændrede dyrestammer eller fra bevarelsen af eksisterende genetisk ændrede dyrestammer.

Nogle dyr opdrættes specifikt for deres organer og væv. På grundlag af de oplysninger, der aktuelt foreligger fra nogle medlemsstater, tegner sådanne dyr sig imidlertid for ca. 10 % af alle dyr, der opdrættes og aflives uden at være blevet anvendt i forsøg. På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor stor en andel af de dyr, der opdrættes for deres organer/væv, der er genetisk ændret.

Retningslinjer for optimal koloniforvaltning (f.eks. optimalt antal ynglepar/trioer til bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer, herunder opdrætssystemer, antal kuld osv.) understøtter minimering af antallet af dyr. Flere organisationer og medlemsstater har offentliggjort nyttige

retningslinjer for, hvordan der kan opnås så få overskydende dyr som muligt, og hvordan opdræt af genetisk ændrede dyr kan effektiviseres.

Der er udarbejdet værktøjer til selvevaluering, som kan bruges til at kontrollere effektiviteten af visse aspekter af opdræt af genetisk ændrede dyr. Der er en del elementer, der går igen i den offentliggjorte vejledning, som sigter mod at forbedre effektiviteten af produktionen og minimere antallet af overskydende dyr.

Effektiv koloniforvaltning omfatter en række overvejelser, som bør anvendes til at benchmarke god praksis. Disse omfatter:

- udpegning af en person som primær koloniforvalter for hver koloni
- regelmæssig gennemgang af koloniernes resultater og forvaltning på koloni. og virksomhedsplan
- uddannelse af og støtte til koloniforvaltere for at udstyre dem med de færdigheder, de har brug for, holde deres færdigheder ajour og bistå dem i udfordrende situationer
- fastlagte indikatorer for opdrætseffektivitet, der er relevante for de enkelte stammer, og regelmæssig/løbende overvågning i forhold til disse
- en metode til vurdering af stammespecifikke tendenser, præferencer og fænotyper med henblik på planlægning og tilvejebringelse af optimale betingelser for disse stammer
- hensyntagen til miljøkravene for hver stamme og om nødvendigt tilpasning af stammespecifikke forhold
- overvejelse af den optimale strategi for bevarelse af kolonier, hvor genetiske behov afvejes mod praktiske begrænsninger
- overvejelse af den optimale kontrol med eksperimentelle krydsninger
- undgåelse af gentagelse af kolonier ved at gøre dem tilgængelige på tværs af forskningsgrupper
- beregning af kolonistørrelse, som bør baseres på det antal, der kræves for at opfylde de videnskabelige behov og dyrestammens forplantningsevne. Det videnskabelige behov vil omfatte alder, vægt, køn og antal, der kræves i en bestemt tidsplan. Forplantningsevnen omfatter hensyntagen til parringens succes, strøelse, dødelighed, genotype og opdrætterens strategi for avlsdyrs levetid og erstatning.
- En vurdering med henblik på at fastslå, om overskydende avlede dyr kan anvendes i andre undersøgelser eller som kilde til organer/væv, navnlig i forbindelse med vilde afkom, f.eks. vilde afkom med passende baggrund, kan bruges til at udvikle cellelinjer eller anvendes til pilotundersøgelser i forbindelse med et andet projekt. Der skal eventuelt indhentes de fornødne godkendelser.
- Forbedre den videnskabelige validitet, bør begge køn anvendes, hvis forsøgsresultatet ikke kræver et enkelt køn. Dette vil følgelig mindske spild af genetisk ændrede dyr.

Brugen af betingede mutanter (f.eks. Cre x lox) og brugen af inducerbare mutanter (f.eks. med tamoxifen) kan bidrage til forfinelse. Det forhold, at fænotypen hos inducerbare mutanter kan aktiveres umiddelbart før den påtænkte anvendelse og ikke er til stede i hele dyrets levetid, kan bidrage til forfinelse ved at begrænse den periode, hvori dyrene oplever smerte, lidelse, angst eller varigt mén.

Jo mere kompleks dyrestammerne bliver (f.eks. dobbelte eller tredobbelte mutationer), jo lavere er den sandsynlige hyppighed af den ønskede genetiske kombination. Dette medfører en stigning i antallet af dyr med uegnet genotype, hvilket øger antallet af overskydende dyr. Selv om nogle af disse andre genotyper ofte vil blive anvendt som kontrol for multigenotypen af primær interesse, selv med optimeret avl, må der forventes et vist antal overskydende dyr i disse tilfælde. Undgåelse af lave mendelske forhold for dyr, der skal undersøges, bør så vidt muligt indarbejdes i avlsprogrammet. Det bør overvejes at fastgøre alleler, f.eks. ved at gøre den ene allel homozygotisk, mens de andre forbliver heterozygotiske for at bringe det mendelske forhold tilbage fra hvert 16. til hvert 4. forsøgsdyr.

Endelig hjælper arkivering af frosne gameter og/eller embryoner med at begrænse det antal dyr, der skal avles for at bevare dyrestammer, som aktuelt ikke anvendes til forsøg. Det gør det også lettere at dele genetisk ændrede dyrestammer mellem forskere, hvilket giver yderligere muligheder for begrænsning.

Anbefalinger:

- ☐ Der bør udpeges en person på hver virksomhed med ansvar for at sikre, at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse overholdes effektivt i forbindelse med produktion og opdræt af genetisk ændrede dyr.
- ☐ Der bør udpeges en koordinator for genetisk ændrede dyr, især i store virksomheder med flere uafhængige videnskabelige programmer og/eller dyreanlæg, for at bevare et overblik over efterspørgslen efter og tilgængeligheden af genetisk ændrede dyrestammer i virksomheden.
- ☐ Systemer til koloniforvaltning bør muliggøre og anvendes til at lette en bedre matchning af udbud og efterspørgsel.
- ☐ Overvågning og forbedring af effektiviteten af opdræt og produktion af genetisk ændrede dyrestammer gennem udvikling af interne benchmarks og anvendelse af regelmæssige, periodiske selvevalueringer inden for og mellem virksomheder, f.eks. gennem dyrevelfærdsorganer.
- ☐ Der bør indføres regelmæssig overvågning af genetisk kvalitet med henblik på tidlig påvisning af f.eks. genetisk drift/utilsigtet kontaminering, og der bør være indført strategier for afhjælpning af sådanne problemer.
- ☐ Der bør anvendes passende baggrundsstammer til oprettelse af nye dyrestammer for så vidt muligt at undgå behovet for tilbagekrydsning.
- ☐ Afkom af genetisk ændrede forældre, som er genotypebestemt som vildtype, bør overvejes med henblik på anvendelse/genanvendelse til andre formål, f.eks. levering af blod/væv eller uddannelse for at begrænse "overskuddet".
- ☐ Når der er behov for komplekse modeller med flere genetiske forandringer, bør der udvises megen forsigtighed og planlægning af avlsstrategier under hensyntagen til blanding af forskellige genetiske baggrunde, kontroller og avlsantal.
- ☐ Genetisk ændrede dyrestammer bør arkiveres som frosne gameter og/eller embryoner, hvis de ikke skal bruges til igangværende forsøg som en rutinemæssig del af virksomhedens processer eller videnskabelige programmer, som producerer genetisk ændrede dyr.

- ☐ Genetisk ændrede dyrestammer bør overføres mellem virksomheder ved brug af gameter og/eller embryoner og ikke som levende dyr.
- ☐ Brugen af kommercielle opdrættere bør overvejes, da der kan opnås samlet begrænsning gennem ved brug af store kolonier.

Balance mellem forfinelse og begrænsning

Bevarelse af skadelige homozygotiske dyrestammer vil begrænse det antal dyr, der er nødvendigt for at dække efterspørgslen. Skadelige dyrestammer, der bevares i heterozygotiske (het) kolonier, vil imidlertid begrænse det antal dyr, der udsættes for skader, men der vil være behov for et øget antal dyr for at bevare kolonien. Opdræt af dyrestammer ved at krydse het x het eller het x vildtype vil mindske risikoen for udvisning af en skadelig fænotype, men antallet af dyr øges. Sådanne krydsninger kræver stadig godkendelse. Det vurderes generelt, at det er mere etisk at anvende flere dyr med mindre lidelser.

Anbefalinger:

- ☐ Hvis der kun konstateres velfærdsproblemer hos homozygotiske dyr, bør det overvejes at anvende heterozygotiske til avlsformål. Denne strategi kan øge antallet af overskydende dyr, men vil generelt mindske lidelserne.
- ☐ Ved opdræt af komplekse krydsninger mellem genetisk ændrede dyr bør produktionsmetoden planlægges omhyggeligt for at opnå så få overskydende dyr som muligt.
- ☐ Begge køn bør anvendes for at forbedre den videnskabelige validitet og begrænse spild, hvis et enkelt køn ikke er nødvendigt for forsøgsresultatet.

Kryopræserving

Kryopræserving har flere fordele i forbindelse med drift, beskyttelse og deling af genetisk ændrede dyrestammer.

Dette bør overvejes, når der er en periode, hvor der ikke kræves dyr.

Kryopræserving letter og fremmer også udveksling af dyrestammer på en velfærdsvenlig måde ved transport af gameter eller embryoner og ikke som levende dyr. Kryopræserving kan også anvendes til at forbedre en kolonis sundhedsstatus og forbedre den genetiske integritet under aktiv anvendelse af dyrestammen. Genetisk drift standses ved kryopræserving. Der kræves ingen dyr for at bevare dyrestammen, og kryopræserving bidrager derfor til en samlet begrænsning af det potentielle overskud. Der kræves dog et antal dyr for at genoprette dyrestammen.

Kryopræserving bør være en integreret del af katastrofeplanen for et anlæg, der opdrætter genetisk ændrede dyr. Hvis et dyreanlæg f.eks. destrueres i en brand, eller hvis der opstår et udbrud af en alvorlig sygdom i kolonien, vil der være tilstrækkeligt materiale til rådighed i kølerum til, at der kan etableres en ny koloni.

Anbefalinger:

- ☐ Alle, der er involveret i produktion og opdræt af genetisk ændrede dyr, bør have adgang til kryopræserving.
- ☐ Antallet af og velfærdsmkostningerne ved at opretholde kolonier bør ses i forhold til kryopræserving.
- ☐ Der bør regelmæssigt foretages en gennemgang af avlskolonier og strategier for kryopræserving, hvor der ikke længere er behov for stammer.
- ☐ Med henblik på at støtte for forfinelse og begrænsning bør det overvejes at nedfryse sæd i stedet for at nedfryse embryoner.
- ☐ Kryopræserving bør anvendes for at lette distribution og deling af modeller for genetisk ændrede dyr.

Del 3: Velfærdsvurderingsordninger for de mest almindelige genetisk ændrede arter

1. Indledning

Hvorvidt en dyrestamme har en ikkeskadelig eller skadelig fænotype, har direkte konsekvenser for de lovgivningsmæssige krav vedrørende opdræt og bevarelse af en sådan dyrestamme og de efterfølgende rapporteringsforpligtelser. Disse behandles nærmere i del 1 og 5 i denne vejledning.

Der kræves en velfærdsvurdering for hver nyudviklet genetisk ændret dyrestamme, således at alle nødvendige oplysninger, der kræves for at tilvejebringe de mest hensigtsmæssige pasnings- og opstaldningsforhold til den pågældende dyrestamme. Den danner desuden grundlag for et overførselsdokument, så alle kritiske oplysninger overføres sammen med dyrene til en ny virksomhed eller en ny videnskabelig gruppe inden for en virksomhed. Endelig giver vurderingen sammen med de forudsagte geneffekter på dyret (f.eks. øget modtagelighed over for diabetes eller risiko for infektion) mulighed for at afgøre, om en etableret genetisk ændret dyrestamme indledningsvis kan kategoriseres som en dyrestamme med en ikkeskadelig eller skadelig fænotype.

En velfærdsvurderingsordnings succes afhænger af udvælgelsen af indikatorer, der

- er umiddelbart og pålideligt genkendelige
- er effektive med hensyn til at tilvejebringe gode velfærdsforanstaltninger
- er relevante for art og stamme (hvis det er hensigtsmæssigt), udviklingsstadium og den videnskabelige undersøgelse
- kan udføres i praksis og forstyrrer ikke dyret unødigt
- egner sig til konsekvent måling, fortolkning og analyse.

Der bør derfor arbejdes hen imod en fælles tilgang til registrering af kliniske observationer, da dette vil bidrage til udviklingen af ensartede metoder til klassificering af belastningsgrader. Dette vil gøre det lettere at sammenligne kliniske resultater mellem undersøgelser og informere dem, der er involveret i vurderingen af belastningsgraden, og potentielt begrænse belastningsgraden.

2. Generelle betragtninger

Der må ikke opdrættes yderligere dyr for at foretage en velfærdsvurdering. Vurderingen bør udelukkende baseres på observation af dyret, og dyrene bør ikke udsættes for indgreb eller anden manipulation, som kan påføre dem yderligere smerte, lidelse, angst eller varigt mén, der er stærkere end, hvad indførelsen af en nål forvolder.

Med hver ny genetisk kombination skal den deraf følgende dyrestamme underkastes en systematisk vurdering. I overensstemmelse med Kommissionens gennemførelsesafgørelse

2020/569/EU omfatter udviklingen af en ny genetisk ændret dyrestamme også krydsningen af genetisk ændrede dyrestammer for at udvikle en ny genetisk ændret dyrestamme, **hvor den nye dyrestammes fænotype ikke kan vurderes fremadrettet som ikke-skadelig.**

Velfærdsvurderingen bør så vidt muligt foretages på et videnskabeligt og statistisk begrundet antal dyr, men antallet bør ikke være mindre end 14 dyr fra >1 kuld. Kønsforskelle i fænotypen bør tages i betragtning ved beregningen af prøvestørrelsen, hvis de ikke kan udelukkes på et videnskabeligt grundlag. Hvis der ikke kendes nogen kønsafhængighed for genotypen, vurderes syv hunner og syv hanner. Dyr fra repræsentative aldersgrupper og relevante genotyper (heterozygotiske og homozygotiske) bør medtages i velfærdsvurderingen.

Dyr med den tilsvarende genetiske baggrund (f.eks. vildtype) eller af en defineret referencelinje bør anvendes som kontrol.

Hver fænotypisk anormalitet, der bestemmes i den genetisk ændrede dyrestamme, bør sammenlignes med forekomsten i den definerede referencedyrestamme. Hvis anormaliteten også forekommer i baggrundsstammen, bør dette tages i betragtning. Statistiske test anvendes til at beregne, om den abnormitetsgrad, der ses i den genetisk ændrede dyrestamme, er betydeligt højere end i baggrundsstammen (dvs. til at bestemme, om en anormalitet skyldes den genetiske ændring). Hvis en fænotype, der kan skyldes den genetiske ændring, også forekommer i baggrundsstammen, skal antallet af vurderede sandsynligvis øges.

Der bør indhentes data fra mindst to avlscykluser fra den generation, hvor overførslen af den genetiske ændring er stabil.

Kliniske observationer kan ikke altid på pålidelig vis identificere alle forhold, der giver anledning til bekymring, som følge af genetisk manipulation. Hvis det imidlertid videnskabeligt forventes, at den genetiske ændring vil påvirke dyrevelfærden negativt, skal alle sådanne skader tages i betragtning og medtages i den endelige afgørelse af, om dyrestammen er skadelig eller ej. Kun hvis det er nødvendigt og specifikt begrundet i en projektgodkendelse, bør der anvendes invasive metoder til at indhente supplerende oplysninger, f.eks. en blodprøve for at vurdere glukoseindholdet i en formodet diabetesmodel.

Hvis det er muligt, bør der tages hensyn til yderligere data fra andre kilder, f.eks. resultater fra dyreforsøg eller fra publikationer. Hvis der foreligger yderligere oplysninger, bør velfærdsvurderingen ajourføres for den pågældende dyrestamme.

Det kan være nødvendigt at øge omfanget og hyppigheden af overvågningen i forhold til den daglige basisovervågning afhængigt af de forventede virkninger. Skabelonerne i afsnit A og B bør anvendes som grundlag for vurderingen og bør suppleres af de forventede virkninger af genmanipulationen, eller hvis der observeres en uventet fænotype.

Resultaterne af velfærdsvurderingen kan kun vedrøre dyrenes alder på det tidspunkt, hvor vurderingerne foretages, og det specifikke miljø, hvori dyrene er blevet vurderet. Hvis

parametrene ændrer sig, f.eks. alder eller miljø (en anden virksomhed), bør velfærdsvurderingen understøttes af yderligere observationer.

Der bør føres nøjagtige kliniske og miljømæssige optegnelser, som revideres i tilfælde af dødsfald, for at bidrage til at forebygge yderligere dødelighed. Hvis det er relevant (f.eks. højere dødelighed end forventet), bør der foretages post mortem-undersøgelser for at hjælpe med at fastslå dødsårsagen. En undersøgelse af forplantningsevnen kan også være nyttig ved vurderingen af, om den genetiske ændring har en indvirkning på f.eks. drægtighedsprocenten, dystoki samt hyppigheden af abort og dødfødsel.

Vurderingen af de enkelte dyr bør dokumenteres og rapporteres med systemer af høj kvalitet, som gør det let at udveksle oplysninger med andre (normalt IT-støttede). Hvis der f.eks. er tale om umodne såsom fiskelarver, kan gruppevurdering være mere hensigtsmæssig. For at lette en ensartet registrering af vurderingsresultaterne er der udviklet skabeloner for de mest almindeligt anvendte genetisk ændrede arter (se afsnit B).

Det er desuden vigtigt, at de oplysninger, der indhentes i forbindelse med velfærdsvurderinger, sammenfattes og rapporteres, når der overføres en genetisk ændret dyrestamme til en anden forskningsgruppe eller til en anden virksomhed, således at princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse straks kan anvendes. Yderligere vejledning findes i overførselsdokumentet for genetisk ændrede dyr, herunder en fælles skabelon til bevægelser inden for og mellem medlemsstaterne.

Resultaterne af velfærdsvurderingen bør gøre det muligt at klassificere dyrestammen som ikkeskadelig eller skadelig. Hvis en genetisk ændret dyrestamme vurderes som skadelig, bør vurderingen give en passende klassificering af belastningsgraden (let belastende, moderat belastende eller betydeligt belastende) på grundlag af bilag VIII til direktiv 2010/63/EU. Yderligere oplysninger kan findes i arbejdsdokumentet om en ramme for belastningsvurdering (2012).

Velfærdsvurderingen bør revideres og ajourføres, efterhånden som flere oplysninger bliver tilgængelige, med relevant feedback til leverandør, opdrætter og andre brugere, hvis de kendes.

Efterhånden som der foreligger data fra flere dyr, bør klassificeringen af belastningsgraden revideres, navnlig for dyrestammer, der er klassificeret som ikkeskadelige, da et øget antal dyr kan fremhæve en biologisk relevant fænotype med lav gennemtrængning, som ikke træder frem ved en mindre prøvestørrelse.

For at sikre en ensartet bør velfærdsvurderingen foretages af kompetent og erfarent personale, som har gennemført en relevant uddannelse.

3. Afsnit A i velfærdsvurderingen: Skabelon for alle arter og tidspunkter

Afsnit A	Skabelon for velfærdsvurdering
Art	
Vurderet dyrestamme — Intern betegnelse	Betegnelse, der anvendes i opstaldningsanlægget: (anfør i givet fald nummer på stamme)
Vurderet dyrestamme — International betegnelse	Betegnelsen bør angives i overensstemmelse med internationale nomenklaturstandarder ^{6,7} , hvis sådanne foreligger.
Avlsstrategi	Angiv den foretrukne metode til bevarelse af kolonier, f.eks. heterozygot x heterozygot, heterozygot x vildtype, homozygot x homozygot eller andre former. Generel vurdering af forplantningsevnen, f.eks. hanner/hunner/gennemsnitlig kuld størrelse/dødelighed før fravæning/udrugningssucces, sammenlignet med vildtypekontrollen.
Baggrundsstamme	Hvis den kendes, bør baggrundsstammen defineres, f.eks. ved at dokumentere den internationale betegnelse.
Type genetisk ændring	Kort beskrivelse af typen af genetisk ændring, den anvendte teknik og målsystemet ⁸ . Den genetiske baggrund for vildtypen bør angives
Oplysninger om dyrene på vurderingstidspunktet	Dyrenes alder eller udviklingsstadium, antal (angiv, hvis der er tale om skøn, f.eks. larver) og kønsfordeling
Oplysninger om opstaldningsforhold på vurderingstidspunktet	Type opstaldning og miljø, f.eks. belysning, temperatur, luftfugtighed, miljøberigelse af bure, vandkarakteristika for akvatiske arter (f.eks. temperatur, pH og ammoniak), placering i dyrenheden (f.eks. niveau i bur/bassinhyld) osv.
Andre oplysninger, der er relevante for	Andre oplysninger, som kan have påvirket velfærdsvurderingen, f.eks. anlægsarbejde, personaleudskiftning eller sundhedstilstand på

⁶ International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice & Rat Genome and Nomenclature Committee, [Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains](#) (2018).

⁷ Zebrafish Nomenclature Committee (ZNC), [ZFIN Zebrafish Nomenclature Conventions](#), (2019).

⁸ For typen af ændring (angiv kopinummer, hvis dette er kendt og relevant) angives påvirket gen, arvemønster, sammenhæng med køn osv., og/eller der vedlægges en detaljeret beskrivelse — fortrinsvis en relevant publikation om udviklingen af dyrestammen (se også afsnittet "Andre relevante oplysninger").

vurderingen	vurderingstidspunktet
Andre relevante oplysninger	Publikationer og link til websteder.
Klassificering af belastningsgrad	På grundlag af bilag VIII til direktiv 2010/63/EU
Kilde	Virksomhed, hvor dyrene blev udviklet eller senest er holdt
Ansvarlig for vurderingen	
Dato	

4. Afsnit B i velfærdsvurderingen: Skabelon for specifikke arter

Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede gnavere

Anbefalinger vedrørende specifikt velfærdsvurdering af gnavere:

- Kort efter fødslen, omkring fravæning og igen efter kønsmodenhed og hos ældre dyr, hvor senere sygdomsindtræden forventes.
- Dyr med den tilsvarende genetiske baggrund eller af en defineret referencelinje anvendes som kontrol. Under udviklingen af en dyrestamme er søskende fra samme kuld af vildtypen særligt velegnede, hvis de er tilgængelige.
- Det kan være nyttigt at generere en vækstkurve for dyrestammen.

Yderligere overvejelser vedrørende nyfødte dyr og nyfødte kuld er anført i tabellerne nedenfor.

Afsnit B: Skabelon for velfærdsvurdering af gnavere

Udseende/Kropsfunktioner/Miljø/Adfærd/Forsøgsspecifikke indikatorer/Øvrige observationer

Kategorier på højt niveau	Områder, der skal fokuseres på, når dyr observeres	Specifikke indikatorer, der skal overvåges
Udseende	Kropstilstand	Vægttab/-øgning
		Fed
		Tynd
		Score for kropstilstand, hvis en sådan foreligger
	Pels- og hudtilstand	Piloerektion
		Usoigneret/manglende soignering
		Fedt pels
		Hårtab
		Dehydrering — krympning af hud
		Hudlæsioner — hævelse, skab, sår og rifter/skader
		Fæces- eller urinpletter
	Ekskretion	Okulær, nasal, urogenital, porfynpletter hos nogle arter, f.eks. rotter
	Øjne	Indsunkent, dovent eller forstørret
		Lukket/halvlukket/hævet
		Øjenskade (f.eks. ulceration af hornhinden)
	Mund	Spytflåd
		Malocclusion/overgroede tænder
	Andet	"Smerteansigt" — f.eks. halvlukkede øjne og bulnet næse hos mus
		Abdominale konstriktioner
Hævet kropsdel, f.eks. udspilet abdomen		
Kropsfunktioner	Respiration	Hurtig vejrtrækning (tachypnoea)
		Besværet vejrtrækning (hyperpnoea)

		Meget besværet vejrtrækning (dyspnoea eller gispen)
		Hvæsende eller anden lyd ved vejrtrækning
	Fødevareindtag	Øget/begrænset
	Vandindtag	Øget/begrænset
	Kropstemperatur	Øget/begrænset, målt kropstemperatur, hvis den foreligger (kontakttermometri eller kontaktfri termometri), farve på ekstremiteter hos gnavere
	Sanser	Tegn på nedsat syn, hørelse eller balance
Miljø	Miljø i anlæg, herunder eventuelle kuld, redemateriale og berigelselementer	Tilstedeværelse og konsistens af fæces
		Våd strøelse, f.eks. på grund af polyuria
		Tilstedeværelse af blod
		Om dyret anvender berigelselementer, f.eks. redemateriale og tyggeblokke
Adfærd	Social interaktion	Ændring i forhold til normalt temperament — frygtsom/aggressiv interaktion med andre dyr, ængstelig adfærd (f.eks. markante flugtreaktioner, skjul)
		Isoleret eller tilbagetrukket fra andre dyr i den sociale gruppe
	Uønsket adfærd	Repetitiv/stereotyp adfærd
		Barbering (gnavere), trikotollimani
		Selvskade
		Øget aggression mod mennesker eller andre dyr
	Kropsstilling og mobilitet	Abnorm stilling
		Abnorm gang, halten, manglende bevægelse/letargi/modvilje mod at bevæge sig ved stimulation
		Ukoordinerede bevægelser
		Sammenkrøbet abdomen, skråtstillet hoved
	Andet	Rystelser
		Anfald/kramper/spasmer/trækninger
		Vokalisation, spontan eller provokeret. (Bemærk: Gnavere vokaliserer sædvanligvis i ultralydsområdet, så hørbare vokaliseringer giver anledning til særlig bekymring.)
		Dødelighed (eller tidlig aflivning på grund af uønskede tegn) inden forventet levetid eller længste levetid

Forsøgsspecifikke indikatorer	Disse identificeres på grundlag af det enkelte projekt, dets potentielle negative virkninger og de forventede indikatorer for disse.	I en model for multipel sklerose kan disse omfatte tab af haletonus, svaghed i baglem, svaghed i forlem, lammelse og tab af blærefunktion
Øvrige observationer	En velfærdsvurderingsordning bør altid omfatte en rubrik til angivelse af observationer af uventede negative indvirkninger på velfærden.	

Yderligere overvejelser vedrørende velfærdsvurdering af nyfødte dyr indtil fravæning

Kriterier	Hvad skal man holde øje med?
Klinisk tegn	f.eks. misdannelser, størrelse, hudfarve, ødemer, vækst og abnorm/forsinket udvikling (f.eks. tidspunkt for åbning af øjnene, pelsvækst)
Adfærdsmæssige tegn	f.eks. øget aktivitet, aggression, overdreven vokalisering, letargisk/passiv
Mælkepletter (kun for nyfødte dyr)	Kan nogen af ungerne ikke registrere tilstedeværelse af mælkepletter?
Moderdyrets adfærd	Tegn på, at moderen ikke passer ungerne tilstrækkeligt (f.eks. kannibalisme, unger spredt i buret og ikke hentet, store tab før fravæning)

Kuld	Kuldets størrelse og homogenitet
-------------	----------------------------------

Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede fisk (benfisk)

Anbefalinger vedrørende specifikt velfærdsvurdering af fisk:

Den primære velfærdsvurdering af genetisk ændrede fiskestammer skal fokusere på observationen af synlige forandringer hos fisken. Hvis der foreligger ny videnskabelig viden om fisks smerteopfattelse og smerterelaterede adfærd, vil de blive taget i betragtning i forbindelse med eventuelle fremtidige opdateringer af velfærdsvurderingen.

Dette vejledende dokument gælder for alle benfiskearter. Navnet på den vurderede fiskestammes nøjagtige art bør angives. Det anbefales, at velfærdsvurderingen af benfisk udføres i mindst to faser:

- 1. Larvestadiet på tidspunktet, hvor de selvstændigt kan indtage føde**
- 2. Voksne kønsmodne dyr**
- 3. Ældre dyr bør vurderes, hvis sygdommen forventes at indtræde senere.**

Den endelige vurdering af genetisk ændrede benfisk bør baseres på observationerne på mindst disse udviklingsstadier.

Det tidspunkt, hvor larverne fodres uafhængigt, afhænger af fiskearten (f.eks. fem dage efter befrugtning for zebrafisk (*Danio rerio*) (ved en vandtemperatur på 28 °C) i henhold til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU og 12 dage efter befrugtning for japansk risfisk (*Oryzias latipes*) og kan variere betydeligt afhængigt af opdrætsbetingelserne (primært vandtemperaturen). Det princip, der skal følges, er at bruge det tidspunkt, hvor tarmen er åben, og fisken normalt aktivt indtager føde.

Tidspunktet for kønsmodenhed afhænger også af fiskearten og opdrætsbetingelserne. For zebrafisk og japansk risfisk anses kønsmodenhed for at indtræde ved ca. 12-16 uger ved en vandtemperatur på 28 °C.

Enhver ændring som følge af genetisk manipulation afhænger af de specifikke opdrætsbetingelser i et anlæg. Opdrætsbetingelserne (herunder fodring) skal tages i betragtning i velfærdsvurderingen og skal dokumenteres.

Følgende principper bør tages i betragtning ved velfærdsvurderingen af genetisk ændrede benfisk:

- Vurderingen er udelukkende baseret på dyreobservation inden for deres opdrætsmiljø (f.eks. petriskål eller akvarium).
- Ved vurderingen af voksne kønsmodne fisk er det ikke nødvendigt at anvende de samme individer, der anvendes til vurderingen på larvestadiet, da det normalt ikke er muligt at mærke larver permanent.
- Alle ændringer skal ses i forhold til den specifikke vildtype og et anlægs opdrætsbetingelser, som begge bør dokumenteres i forbindelse med den endelige velfærdsvurdering. Bemærk: Ændringer, der er anført i de to nedenstående tabeller,

antages kun at forekomme lejlighedsvis (op til 1 %) hos vilde fisk, hvis de holdes i et velvedligeholdte anlæg i overensstemmelse med bilag III til direktiv 2010/63/EU. Disse tal kan variere fra virksomhed til virksomhed.

- Der bør anvendes passende dødelighedsrater for vildtypen til at vurdere dødeligheden i genetisk ændrede fisk på populationsniveau.

Afsnit B: Skabelon for velfærdsvurdering af fisk

Observationerne er bygget op omkring følgende seks kategorier. Bemærk, at fiskenes udvikling i høj grad afhænger af arten og opdrætsbetingelserne (f.eks. vandtemperatur og fodring). Observerede ændringer bør altid ses i forhold til den specifikke vildtypebaggrund og anlæggets opdrætsbetingelser.

Larver/ Udseende/ Kropsfunktioner/ Adfærd/ Forsøgsspecifikke indikatorer/ Øvrige observationer

Kategorier på højt niveau	Områder, der skal fokuseres på, når dyr observeres	Specifikke indikatorer, der skal overvåges
Larve	Før de selvstændigt kan indtage føde Angiv, hvis der angives anslåede værdier	Gennemsnitlig kuldstørrelse som antal æg (eller eksempler).
		Tid fra gydning til det tidspunkt, hvor de selvstændigt kan indtage føde (hvis vandtemperaturen afviger fra de normale opdrætsbetingelser, registreres den nøjagtige vandtemperatur)
		Udklækning som en procent af alle i et kuld, helst dokumenteret fem dage efter befrugtning for zebrafisk.
		Overlevelsesrate for larver, som selvstændigt kan indtage føde (f.eks. for zebrafisk fem dage efter befrugtning og for japansk risfisk 12 dage efter befrugtning) som en procentdel af alle udklækkede æg.
		Da larvernes overlevelse stabiliseres på et senere tidspunkt, bør overlevelsesraten som en procentdel af alle larver noteres på et andet tidspunkt før kønsmodning (f.eks. 28 dage efter befrugtning for zebrafisk).
	På det tidspunkt, hvor de selvstændigt kan indtage føde	Morfologi, f.eks. standset/abnorm udvikling, størrelse, hud, finner, enhver form for hævelse, abnorm flexion, hjerteødem og uåbnet svømmeblære
		Svømmeadfærd og -aktivitet, f.eks. vedvarende svømning i bunden af bassinet eller tæt på overfladen, stilling i vandet.
Områder, der skal fokuseres på ved observation af voksne kønsmodne benfisk		
Udseende	Kropstilstand	Variabilitet i længde/klart begrænset/øget størrelse i forhold til alder (anslået)
		Udmagret

		Fed/opsvulmet
		Ændret form, f.eks. spinale anormalitet
		Ændrede eller manglende finner (angiv hvilke og hvordan)
		Ændret eller manglende gællelæg (operculum)
	Skæl og hudtilstand	Ændringer i skæl/hud
		Røddlig hud
		Lysere/mørkere pigmentering
		Andre ændringer i hudfarve
		Sår
		Lokal hævelse/tumor
Kropsfunktioner	Respiration	Øget operkulær hastighed
		Snappen ved overfladen
	Fødevarerindtag	Ændret fødevarerindtag (angiv nærmere)
	Andet	Angiv nærmere
Adfærd	Svømning	Øget/begrænset aktivitet (herunder ved stimulering)
		Cirkel-, proptrækker- eller spiralsvømning
		Gnidning mod bassinside/gulv, "bumpning" langs bassinbunden
		Svømning ved bassinbunden
		Svømning ved overfladen
	Social interaktion	Aggression
	Andre spørgsmål vedrørende populationen	Tab af stimeadfærd, adskillelse fra stimen
		Fertilitet, specificeret for hanner og hunner, herunder modtagelighed for at blive "ægbundet".
		Dødelighed (eller tidlig aflivning på grund af uønskede tegn) inden forventet levetid eller længste levetid
Forsøgsspecifikke indikatorer	Disse identificeres på grundlag af det enkelte projekt, dets potentielle negative virkninger og de forventede indikatorer for disse.	

Øvrige observationer	En belastningsvurderingsordning bør altid omfatte en rubrik til angivelse af observationer af uventede negative indvirkninger på velfærden.
-----------------------------	---

Yderligere overvejelser ved velfærdsvurdering af larveformer

Vurderingen af larver foretages udelukkende ved at observere dyret, afhængigt af størrelsen, med mikroskopi, i en petriskål eller i et bassin. Der anvendes et repræsentativt antal larver (og kuld) til velfærdsvurderingen. Som supplement til velfærdsvurderingen bør der tages hensyn til særlige aspekter af larver, inden de selvstændigt kan indtage føde.

Yderligere overvejelser ved velfærdsvurdering af kønsmodne voksne former

Vurdering af voksne (helst) kønsmodne fisk foretages ved at observere dyret i bassinet. Hvis det er muligt, holdes alle observerede fisk inden for én gruppe, da adskillelse af fiskene med henblik på vurderingen vil forårsage yderligere stress.

En særskilt vurdering af de to køn anses ikke for nødvendig, men begge køn bør medtages i evalueringen. Hvis der er tegn på, at observerede abnormiteter er kønsspecifikke, skal velfærdsvurderingen af voksne kønsmodne fisk foretages særskilt for hanner og hunner.

Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede svin eller minigrise

Anbefalinger vedrørende specifikt velfærdsvurdering af svin og minigrise:

Velfærdsvurderingen bør omfatte dyr fra repræsentative aldersgrupper:

- kort efter fødslen, omkring fravænning (4-5 uger) og igen efter kønsmodenhed (ca. 4-6 måneder) og på yderligere tidspunkter, som det anses for hensigtsmæssigt ved en fremadrettet gennemgang af den potentielle virkning af genændringen, f.eks. hvor der er en aldersbetinget sygdoms indtræden
- mindst syv hanner og syv hunner udtaget fra mere end ét kuld (der er kun få afkom af minisvinekuld, da antallet af genetisk ændrede avlsdyr og antallet af dyr generelt er meget lavere end for andre arter).

Afsnit B: Skabelon for velfærdsvurdering af minisvin

Udseende/Kropsfunktioner/Miljø/Adfærd/Forsøgsspecifikke indikatorer/Øvrige observationer

Kategorier på højt niveau	Områder, der skal fokuseres på, når dyr observeres	Specifikke indikatorer, der skal overvåges
Udseende	Kropstilstand	Afvielser fra vækstkurven
		Fed eller større størrelse
		Tynd eller mindre størrelse
		Afvielser i score for kropstilstand
	Pels- og hudtilstand	Afvigelse i hudfarve
		Afvielser i hudtekstur
		Afvielser i hårkvaliteten (f.eks. tyk pels)
		Hårtab eller alopecia
		Løs hud som følge af dehydrering eller udsultning
		Hudlæsioner — hævelse, skab, sår og rifter/skader
		Dermatitis eller eksem
	Ekskretion	Okulær, nasal, urogenital eller diarré
	Øjne	Mikrophthalmi
		Hævede eller lukkede/halvlukkede
		Øjenskade (f.eks. ulceration af hornhinden eller tegn på blindhed)
	Mund	Spytflåd
		Malocclusion/overgroede tænder
Andet	Misdannelser (f.eks. knogledeformitet eller abnormiteter som hydrocephalus)	
	Morfologiske, neurologiske eller muskuloskeletale abnormiteter	
	Hævet kropsdel(f.eks. udspilet abdomen) eller tumorer	
Kropsfunktioner	Respiration	Hurtig vejrtrækning (tachypnoea)
		Dyb vejrtrækning (hyperpnoea)
		Besværet vejrtrækning (dyspnoea eller gispen)

		Hvæsende eller anden lyd ved vejrtrækning
	Fødevarerindtag	Øget/begrænset
	Vandindtag	Øget/begrænset
	Kropstemperatur	Øget/begrænset, målt kropstemperatur, hvis den foreligger (f.eks. kontakttermometri eller kontaktfri termometri)
	Sanser	Tegn på nedsat syn, hørelse eller balance
Miljø	Miljø i anlæg, herunder eventuelle kuld, redemateriale og berigelselementer	Tilstedeværelse og konsistens af fæces
		Uforholdsmæssig urinering
		Opkast eller blod
		Om dyret anvender berigelselementer, f.eks. redemateriale og tyggeblokke
Adfærd	Social interaktion	Udviser dyret det fulde repertoire af adfærd, der passer til stammen, herunder når det indgår social interaktion, roder i jorden, går, løber og sover?
		Isoleret eller tilbagetrukket fra andre dyr i den sociale gruppe
	Uønsket adfærd	Repetitiv/stereotyp adfærd
		Langvarig inaktivitet
		Øget aggression mod mennesker eller andre dyr
	Kropsstilling og mobilitet	Abnorm stilling (f.eks. pattegrise med spredte ben)
		Abnorm gang, halten, manglende bevægelse/letargi/modvilje mod at bevæge sig ved stimulation
		Ukoordinerede eller forringede bevægelser eller orienteringsproblemer
		Sammenkrøbet abdomen, skråtstillet hoved
	Andet	Stivhed eller rystelser
		Anfald/kramper/spasmer/trækninger
		Vokalisation, spontan eller provokeret

Forsøgsspecifikke indikatorer	Disse identificeres på grundlag af det enkelte projekt, dets potentielle negative virkninger og de forventede indikatorer for disse.	
Øvrige observationer	En belastningsvurderingsordning bør altid omfatte en rubrik til angivelse af observationer af uventede negative indvirkninger på velfærden.	

Yderligere overvejelser ved velfærdsvurdering af nyfødte dyr

KRITERIER	HVAD SKAL MAN HOLDE ØJE MED?
Nyfødte dyrs hudfarve og udseende	Udviser pattegrise tegn på abnorm hudfarve (f.eks. anæmi eller dårligt blodomløb)? Har de løs hud (angivelse af dehydrering eller sult)? Har de et "forslidt" udseende (tegn på problemer med at opretholde normal kropstemperatur)?
Nyfødte dyrs aktivitet	Abnorm aktivitet? Er de nyfødte aktive, og bevæger de sig frit? Er deres vejrtrækning normal? Er deres stilling abnorm (f.eks. pattegrise med spredte ben)?
Nyfødte dyrs interaktion med soen og dieadfærd	Har de nyfødte dyr modtaget colostrum? Er de interesseret i og i stand til at die, og ser de ud til at have et normalt mælkeforbrug? Er de isoleret fra soen eller varmekilden? Er der kampe og aggression ved yveret? Er der tegn på, at moderen ikke passer ungerne tilstrækkeligt?
Kuld	Blev hele drægtighedsperioden fuldført? Var faringen normal? Eventuelle abnormiteter i forhold til kuldets størrelse og homogenitet og pattegrisenes udvikling og vækst?

Velfærdsvurderingsordning for genetisk ændrede kyllinger

Anbefalinger vedrørende specifikt velfærdsvurdering af kyllinger:

Der skal medtages dyr fra repræsentative aldersgrupper.

- Udrugningsprocenten skal tages i betragtning
- Kort tid efter udrugning (normalt fra inkubator) og andre passende tidspunkter*), voksen, aldrende eller maksimal opdrætsalder
- Mindst syv hanner og syv hunner udtaget fra mere end ét hold æg
- Sammenligning, hvor det er muligt, med lignende dyr, der ikke er ændret genetisk.

*) og på yderligere tidspunkter, som det anses for hensigtsmæssigt ved en fremadrettet gennemgang af den potentielle virkning af genændringen, f.eks. hvor der er en aldersbetinget sygdoms indtræden.

Det er vigtigt at vide, om kyllingen er af en æglægnings- eller en slagtekyllingestamme, da dette vil påvirke fodringen og fænotypen og faktisk kan kræve forskellige miljøforhold og kostændringer.

Afsnit B: Skabelon for velfærdsvurdering af kyllinger

Udseende/Kropsfunktioner/Miljø/Adfærd/Forsøgsspecifikke indikatorer/Øvrige observationer

Kategorier på højt niveau	Områder, der skal fokuseres på, når dyr observeres	Specifikke indikatorer, der skal overvåges
Udseende	Kropstilstand/form/vækst	Misdannelser, abnorm udvikling, knogledeformitet, spredte ben
		Afgivelser fra vækst og forventet størrelse
		Kropstilstand — specifik for æglæggere/slagtekyllinger
		Vægttab/-øgning
	Fjer og hudtilstand	Abnorm fjerudvikling
		Dårlig fjertilstand/pjusket/snavset
		Områder med fjertab, mere fjerplukning end forventet
		Dehydrering — krympning af hud
		Hudlæsioner — skrøbelighed/hævelse, skab, sår og rifter/skader
	Ekskretion	Okulær, nasal, kloak (cloaca)
	Øjne	Indsunkne eller "dovne"
		Lukket/halvlukket/hævet
		Øjenskade (f.eks. ulceration af hornhinden)
	Næb/fordøjelse	Problemer med kro
		Deformt næb, deform kam eller deform hagelap.
Andet	Farve og form på hagelap og kam — bleg/rød/cyanotisk, fast eller blød	
	Hævet kropsdel, f.eks. udspilet abdomen	
Kropsfunktioner	Respiration	Hurtig vejrtrækning (tachypnoea)
		Dyb vejrtrækning (hyperpnoea)
		Besværet vejrtrækning (dyspnoea eller gispen)
		Hvæsende eller anden lyd ved vejrtrækning
	Foder- og vandindtag	Øget/begrænset

		Evne til at finde føde og vand ved udrugning som forventet, behov for hjælp eller kontrol (f.eks. andre dyr)
	Kropstemperatur	Øget/begrænset, målt kropstemperatur, hvis den foreligger (f.eks. kontakttermometri eller kontaktfri termometri) farve på ekstremiteter
	Sanser	Tegn på nedsat syn, hørelse eller balance
	Yngletid	Abnormal forekomst af levedygtige embryoner ved lysarmaturer (lavere end de forventede 90 %) Lav udrugningsprocent på grund af manglende evne til at bryde æggene (sidder fast i skallen) Æglægningssevne, æglægningsalder, ægproduktion i æglægningsperioden, ægdeformitet, skallers ensartet, fordærvning af æg.
Miljø	Miljø i anlæg, herunder eventuelle kuld, redemateriale og berigelselementer	Tilstedeværelse og konsistens af fæces
		Uforholdsmæssig/usædvanlig tilsmudsning af substrat
		Om dyret anvender berigelselementer, f.eks. sandbad og siddepind
Adfærd	Social interaktion	Udviser normalt udvide det fulde repertoire af adfærd, der er hensigtsmæssigt for stammen, herunder pudsnings af fjer, gang, løb, skraben, støvbadning, brug af siddepind, kort "flyvning", fouragering
		Usædvanlig aktivitet, f.eks. hyperaktivitet.
		Ændring i forhold til normalt temperament —
		Isoleret eller tilbagetrukket fra andre fugle i den sociale gruppe.
	Uønsket adfærd	Frygtsom/aggressiv interaktion med andre fugle, ængstelig adfærd (f.eks. markante flugtreaktioner, skjul)
		Øget vokalisering ved håndtering
		Repetitiv/stereotyp adfærd
		Fjerplukning
		Langvarig inaktivitet (kan være tegn på kronisk stress eller depression (anhedonia) og/eller sygdom/smerte), især ved samtidig sammenkrøben stilling og/eller pjuskede eller usoignerede fjer.

		Øget aggression mod mennesker eller andre dyr
	Kropsstilling og mobilitet	Abnormal stilling, sammenkrøben
		Orienteringsproblemer
		Abnorm gang, halten, manglende bevægelse/letargi/modvilje mod at bevæge sig ved stimulation
	Andet	Rystelser
		Stivhed
		Anfald/kramper/spasmer/trækninger
		Vokalisation, spontan eller provokeret
		Dødelighed (eller tidlig aflivning på grund af uønskede tegn) inden forventet levetid eller længste levetid
Forsøgsspecifikke indikatorer	Disse identificeres på grundlag af det enkelte projekt, dets potentielle negative virkninger og de forventede indikatorer for disse.	
Øvrige observationer	En belastningsvurderingsordning bør altid omfatte en rubrik til angivelse af observationer af uventede negative indvirkninger på velfærden.	

Del 4: Overførsel af velfærdsoplysninger om genetisk ændrede dyr

1. Hovedprincipper

Når genetisk ændrede dyr overføres inden for og mellem institutioner, er det vigtigt, at specifikke oplysninger om deres velfærdsbehov overføres sammen med dyrene. Derved kan alle, der passer eller anvender dyrene, forstå de særlige karakteristika ved de dyr (eller stammer eller linjer), de modtager, sammen med eventuelle særlige krav, som de måtte have med hensyn til deres velfærd, så de straks kan foretage finjusteringer.

Den måde, hvorpå disse oplysninger overføres, kan antage forskellige formater, herunder et papirdokument, en elektronisk fil eller en database. Det vigtigste er, at det giver skræddersyede og meningsfulde oplysninger og er umiddelbart tilgængeligt for alle, der passer genetisk ændrede dyr på et hvilket som helst sted, således at hvert dyr (eller hvert parti dyr) modtager den samme pleje i hele dets levetid.

Hvilke oplysninger bør overføres sammen med dyrene?

Ud over alle relevante data om udvikling, opdræt, nomenklatur og genetisk baggrund (**del A i velfærdsvurderingen**) bør overførselsdokumenterne indeholde en klar beskrivelse af fænotypen eller andre karakteristika, der er observeret under velfærdsvurderingen (**del B i velfærdsvurderingen**).

Ved overførsel af dyr fra ikke-skadelige linjer er det særligt vigtigt, at der indberettes oplysninger om de forhold, under hvilke den oprindelige klassificering blev foretaget, f.eks. sundhedstilstand og miljøforhold, da disse ændringer kan påvirke de velfærdsmæssige konsekvenser af den genetiske ændring for dyret og føre til omklassificering fra ikke-skadelig til skadelig.

For at fremme hensigtsmæssige opstaldnings-, pasnings- og overvågningspraksisser er det desuden vigtigt, at oplysninger om potentielle velfærdsspørgsmål vedrørende fænotypen med de respektive krav til dyrehold og -pasning dokumenteres sammen med eventuelle forfinelsesstrategier (**del C — Krav til dyrehold og -pasning**) og leveres med dyrene.

Følgende oplysninger bør medtages for enhver genotype, der kan opstå (dvs. heterozygoter og homozygoter) som følge af avl fra dyrene, der overføres til et nyt miljø.

Der bør gives relevante oplysninger om:

- **Fænotyper** — om de er observeret ved bur- eller bassinside — herunder de involverede dyrs livsstadie/alder
- **Dyrepasning** — spørgsmål vedrørende dyrehold, som kan påvirke dyrets sundhed og den særlige pasning, der måtte være behov for (f.eks. kosttilskud, berigelse osv.)
- **Sterilitet** — problemer med frugtbarhed, kuld eller opdræt
- **Oplysninger om stamme** — nomenklatur, genetisk baggrund og genotypeoplysninger.

2. Afsnit C — Overførselsmodel for krav til dyrehold og -pasning af genetisk ændrede dyr

Afsnit C — Krav til dyrehold og -pasning						
<p>Kort forklaring af fænotypen, herunder afhjælpende foranstaltninger og endepunkter</p> <p>Angiv fænotypiske abnormiteter og observerbare egenskaber, som kan forekomme, med angivelse af alder ved forekomst (f.eks. kort efter fødsel/udrugning, ved fravæning, når dyret selvstændigt kan indtage føde, eller ved kønsmodning, som voksen eller under avl (manglende udvikling af æg, abort, abnormale fostre osv.).</p>						
	Alder	Hvilken type tegn	Potentielle konsekvenser for velfærden	Mulige strategier for behandling, indgreb og forfinelse	Specifik opstaldning eller pasning	Humant endepunkt
<p>Klinisk tegn</p> <p>Herunder udseende, krogsfunktioner og overvågning af miljø</p>						
<p>Adfærdsmæssige tegn</p>						
<p>Avlseffektivitet, herunder</p>						

levedygtighed for unger/afkom						
For tidlig død						

Del 5: Rapportering af genetisk ændrede dyr

1. Den overordnede retlige ramme

De almindelige rapporteringsforpligtelser er fastsat i direktivets artikel 54. De detaljerede krav er fastsat i Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU.

Direktivet indeholder to typer rapporteringsforpligtelser, der omfatter genetisk ændrede dyr:

- 1) Årlig statistisk rapportering, der omfatter statistiske data om anvendelsen af dyr, herunder med henblik på udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyr. Aktiviteter, der er omfattet af definitionen af et "forsøg", kræver en projektkodkendelse, og dyr, der anvendes i forbindelse med forsøg, er generelt omfattet af de årlige statistiske rapporteringsforpligtelser.

De detaljerede krav kan findes i bilag III til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU.

- 2) Hvert femte år skal medlemsstaterne desuden indsamle oplysninger om gennemførelsen af direktivet. Dette omfatter to specifikke datakategorier fra opdrættere og brugere af genetisk ændrede dyr om udviklingen og bevarelsen af genetisk ændrede dyr, som dækker det sidste år af den femårige rapporteringscyklus:
 - alle andre dyr, som ikke er medtaget i den årlige statistiske rapport, herunder dyr, der er resultatet af udviklingen og bevarelsen af genetisk ændrede dyrestammer (dyr, der opdrættes, aflives og ikke anvendes), og
 - repræsentative oplysninger om metoder til indsamling af vævsprøver med henblik på genetisk karakterisering (genotypebestemmelse) — disse dyr er i nogle tilfælde også medtaget i de årlige statistiske rapporter afhængigt af den anvendte metode til indsamling af væv (se side 70).

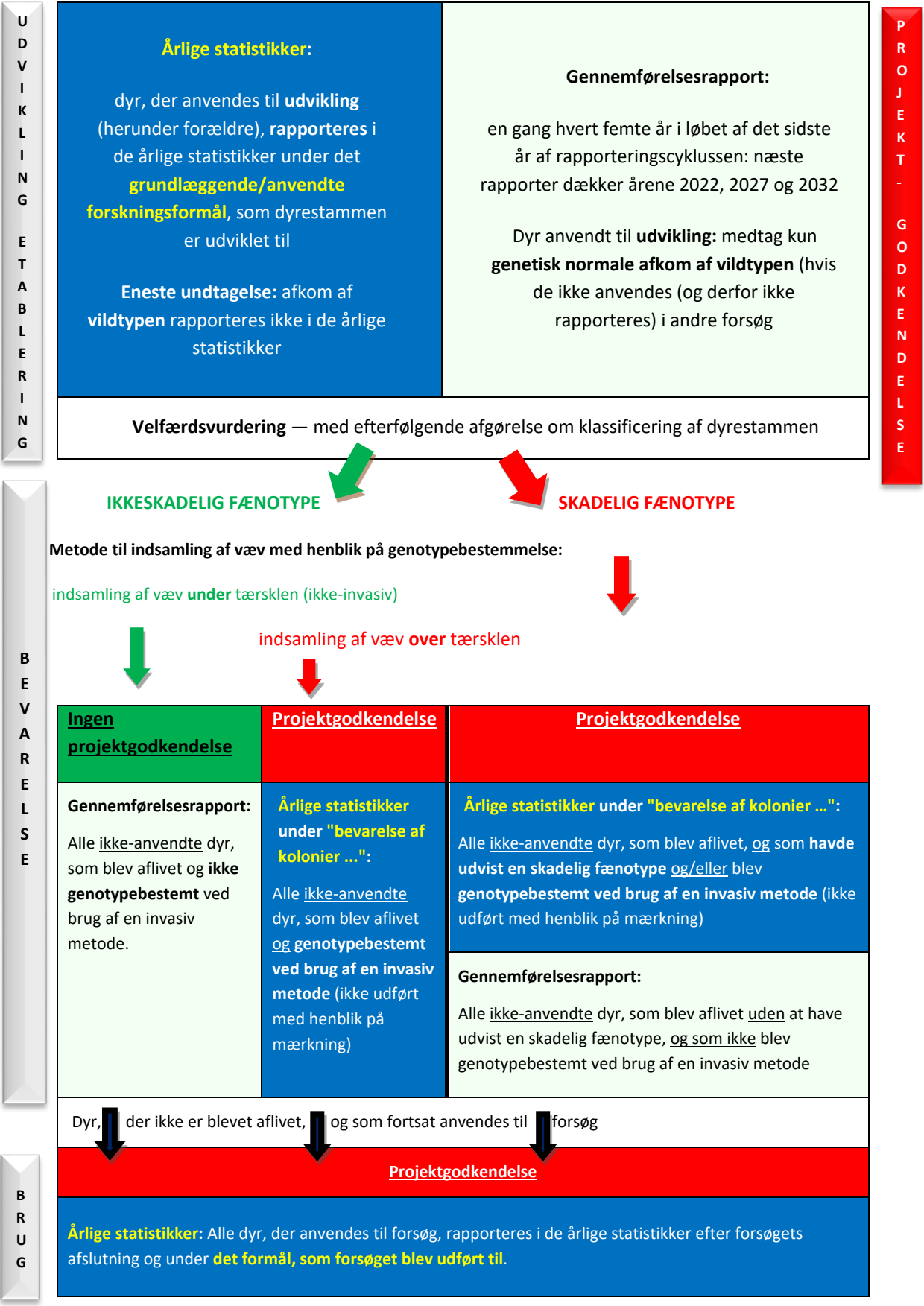
De detaljerede krav kan findes i bilag II til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU.

2. Flowdiagram over kravene til statistisk rapportering og gennemførelsesrapportering i forbindelse med udvikling, bevarelse og brug af genetisk ændrede dyr

Flowdiagrammet på den følgende side giver et resumé af rapporteringskravene for både den årlige statistiske rapportering (mørkeblå bokse) og de femårige gennemførelsesrapporter (lysegrønne bokse).

Flowdiagrammet kan downloades som plakat på:

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_posters_en.htm.



3.1. Årlig statistisk rapportering

Retlige krav vedrørende rapportering af genetisk ændrede dyr og årlige statistikker

Bilag III til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU indeholder følgende:

- Del A: de datakategorier, der skal anvendes
- Del B: almindelige oplysninger om de detaljerede datakategorier.

I forbindelse med den årlige statistiske rapportering indberettes dyr kun **én gang ved afslutningen af et forsøg** — normalt af den projektindehaver, der fuldfører "anvendelsen". I forbindelse med statistisk rapportering er det vigtigt at skelne mellem "anvendelse", "fortsat anvendelse" og "genanvendelse" (flere oplysninger kan findes i [arbejdsdokumentet vedrørende de specifikke artikler i direktiv 2010/63/EU](#)⁹).

Indberetning af dyr, der er anvendt til udvikling af genetisk ændrede dyrestammer

Alle genetisk ændrede dyrestammer udvikles til et bestemt videnskabeligt formål. Forsøg vedrørende udvikling af nye genetisk ændrede dyrestammer skal indberettes i forhold til det specifikke forskningsområde, som dyrestammen udvikles til. Derfor skal der finde drøftelser og dokumentation sted mellem dem, der anmoder om dyrestammen, og dem, der udvikler nye dyrestammer, for at sikre, at projektlederens rapportering er nøjagtig.

- "Udvikling" er udviklingen af en ny stamme af genetisk ændrede dyr gennem bevidst/tilsigtet genændring (f.eks. genetisk indføring/sletning/redigering, kemisk mutagenese eller anden manipulation af en kønscelle eller embryon eller ved krydsning mellem to allerede eksisterende dyrestammer).

Som beskrevet i del 1, afsnit 3, i denne vejledning anses udviklingen af en ny genetisk ændret dyrestamme i princippet for et forsøg. Dyr, der anvendes til udviklingen, indberettes i de årlige statistikker, dog ikke afkom, som er genotypebestemt ved ikke-invasive metoder, og som viser sig at være vildtype, dvs. de ikke bærer den genetiske mutation. Sådanne vildtypedyr indberettes kun i den femårige gennemførelsesrapport — se side 65.

Når **to dyrestammer af ikke-skadelig fænotype** krydses/tilbagekrydses, og det **med rimelighed kan forventes**, at den nye dyrestamme **ikke** vil resultere i en skadelig fænotype, finder kravet om en projektkendelse undtagelsesvis ikke anvendelse. Disse dyr indberettes efterfølgende ikke i den årlige statistikker, **medmindre** der er anvendt invasive metoder til genotypebestemmelse.

Ved indberetning af dyr i den årlige statistiske rapport er det vigtigt særskilt at vurdere hver af forældrene og afkommet, da de hver især kan indberettes forskelligt afhængigt af f.eks. den påviste genotype og fænotype, og skæbne (se tabellen nedenfor).

⁹ https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Consensus_document.pdf

Indberetning af dyr, der er anvendt til bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer

Når dyrestammen er udviklet, og velfærdsvurderingen, kategoriseringen som ikkeskadelig/skadelig og kategoriseringen af belastningsgrad (herunder undersøgelse af heterozygoter og homozygoter) er foretaget, bør dyrene indberettes under kategorien "Bevarelse af kolonier af eksisterende genetisk ændrede dyr, som ikke anvendes i andre forsøg", medmindre de overføres til fortsat anvendelse i videnskabelige forsøg, som kræver den pågældende genotype.

Dyr fra en dyrestamme, der er kategoriseret som **ikkeskadelig**, indberettes i den årlige statistiske rapport, når der anvendes invasive metoder til genotypebestemmelse, og dyret aflives, og når dyret holdes i live og er af en **ikketilsigtet** genotype. Dette indberettes som første anvendelse. Dyr med den **tilsigtede genotype**, som fortsat anvendes til videnskabelige forsøg, der kræver denne genotype, indberettes først indberettes ved afslutningen af hele forsøget med den fortsatte anvendelse.

Dyr fra en eksisterende dyrestamme, der er kategoriseret som **skadelig**, skal indberettes i de årlige statistikker, dvs. de dyr, der udtrykker skade, og/eller som har været udsat for invasive metoder til genotypebestemmelse og er aflivet i det pågældende år uden efterfølgende at være blevet anvendt til et videnskabeligt forsøg.

Detaljerede oplysninger om rapporteringskravene findes i tabellen på næste side.

Indberetning af dyr, der overføres mellem forsøg, projekter, virksomheder og/eller medlemsstater

For at muliggøre nøjagtig rapportering ved afslutningen af dyrenes liv eller forsøget, når dyr overføres mellem projekter og/eller mellem virksomheder (inden for eller mellem medlemsstater), bør dyrene ledsages af oplysninger om, hvorvidt dyrene

- er dyr, som ikke har været genstand for forsøg på den første virksomhed
 - som skal indberettes af modtageren, hvis de anvendes til et videnskabeligt forsøg, når forsøget er afsluttet
 - [Bemærk: Dyr, som ikke har været genstand for forsøg i modtagervirksomheden, indberettes ikke i de årlige statistikker. De skal imidlertid indberettes af den virksomhed, hvor de aflives, hvis de aflives i registreringsåret for den femårige gennemførelsesrapport — se afsnit 3.2].
- anvendes kontinuerligt (er f.eks. blevet genotypebestemt ved hjælp af en invasiv metode for at bekræfte den rigtige genotype og overført med henblik på anvendelse i et videnskabeligt forsøg, der kræver den pågældende genotype)
 - som skal indberettes af modtageren ved forsøgets afslutning
- eller har fuldført en "anvendelse" (er f.eks. blevet genotypebestemt ved hjælp af en invasiv metode, hvor det er fastslået, at dyret ikke har den tilsigtede genotype), og overføres med henblik på genanvendelse
 - som skal indberettes både af den første godkendte bruger, der har genotypebestemt dyrene som første anvendelse og modtageren ved genanvendelsens afslutning.

Følgende to tabeller indeholder en liste over typiske forsøg under bevarelse af genetisk ændrede dyr, og der gives et beslutningskema til bestemmelse af, om dyret skal indberettes i de årlige statistikker under bevarelse.

1. I den første tabel vises dyr opdrættet fra en eksisterende genetisk ændret dyrestamme med **ikkeskadelig fænotype**.
2. I den anden tabel vises dyr opdrættet fra en eksisterende genetisk ændret dyrestamme med **skadelig fænotype**.

1. DYR FRA BEVARELSEN AF EN EKSISTERENDE DYRESTAMME MED IKKESKADELIG FÆNOTYPE

Hvad er dyrets genotype?	Har der været skadelige virkninger for dyret på grund af genotypen?	Er dyret blevet genotypebestemt ved hjælp af en invasiv metode til indsamling af væv, som ikke anvendes til mærkning ¹⁰ ?	Er genotypen bekræftet som forventet?	Har dyret været genstand for andre forsøg end bevarelse og indsamling af væv ¹¹ ?	Aflives dyret i rapportering såret uden at være blevet anvendt til andre forsøg?	Skal dyret indberettes i de årlige statistikker af projektindehaveren (i virksomheden) med henblik på bevarelse af en genetisk ændret dyrestamme?	Bemærkninger	Rapporteret faktisk belastningsgrad
Ikke genetisk ændret	Nej	Nej	Ikke påkrævet	Nej	Ja	NEJ	Rapporteres kun én gang hvert femte år som en del af gennemførelsesrapporten	Ikke påkrævet
Ikke genetisk ændret	Nej	Ja	Ikke påkrævet	Nej	Ja	JA	Der kræves kun kræves oplysninger om belastningsgraden for indsamling af væv i isolation i året forud for den femårige gennemførelsesrapport, men det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport.	Den højeste belastningsgrad som følge af indsamling af væv
Genetisk ændret	Nej	Nej	Irrelevant	Nej	Ja	NEJ	Genetisk ændrede dyr med ikke-skadelig fænotype- Rapporteres kun én gang hvert femte år som en del af gennemførelsesrapporten	Ikke påkrævet
Genetisk ændret	Uventet Ja	Nej	Irrelevant	Nej	Ja	NEJ	Hvis der forekommer skadelige virkninger hos flere dyr, bør velfærdsvurderingen gentages, og omklassificering fra ikke-skadelig til skadelig dyrestamme bør overvejes, hvis det er relevant. Ved omklassificering til en skadelig dyrestamme kræves der en projektgodkendelse for at bevare dyrestammen.	Ikke påkrævet

¹⁰ Dette henviser til alle invasive metoder til indsamling af væv, hvis vævet ikke stammer fra mærkningen af dyret.

¹¹ I det sjældne tilfælde, hvor overførsel af embryoner udelukkende er påkrævet for at fjerne kommensale organismer fra en avlskoloni (dvs. ikke for at forbedre koloniens sundhed eller velfærd, men kræves til et videnskabeligt formål), bør de pågældende forsøgsprocedurer (f.eks. embryooverførsel og superovulation, hvor det er nødvendigt) medtages i de årlige statistikker med den belastningsgrad, der registreres som den højeste belastningsgrad som følge af det pågældende forsøg.

							—	
							Rapporteres kun én gang hvert femte år som en del af gennemførelsesrapporten	
Genetisk ændret	Uventet Ja	Ja	Irrelevant	Nej	Ja	JA	Hvis der forekommer skadelige virkninger hos flere dyr, bør velfærdsvurderingen gentages, og omklassificering fra ikke-skadelig til skadelig dyrestamme bør overvejes, hvis det er relevant. Ved omklassificering til en skadelig dyrestamme kræves der en projektkendelse for at bevare dyrestammen.	
Genetisk ændret	Nej	Ja	Irrelevant	Nej	Ja	JA	Det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport, som kræves for disse dyr ud over de årlige statistikker	Den højeste belastningsgrad som følge af indsamling af væv
Genetisk ændret	Nej	Ja	Ja	Nej	Nej	NEJ	Invasiv indsamling af væv (når den forventede fænotype er bekræftet , og dyret ikke aflives) udgør den første del af en fortsat anvendelse . <u>Slutbrugeren registrerer dyret i de årlige statistikker</u> , når den endelige anvendelse er afsluttet	Belastningsgraden ved indsamling af væv bør meddeles slutbrugeren og indgå i den endelige indberettede faktiske belastningsgrad
Genetisk ændret	Nej	Ja	Ikke egnet genotype	Nej	Nej	JA	Invasiv indsamling af væv (når den forventede fænotype er ikke-bekræftet , og dyret ikke aflives) anses for den første anvendelse af det pågældende dyr. Alle efterfølgende anvendelser anses for genanvendelse . Det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport.	Den højeste belastningsgrad som følge af indsamling af væv

2. DYR FRA BEVARELSEN AF EN EKSISTERENDE DYRESTAMME MED SKADELIG FÆNOTYPE

Hvad er dyrets genotype?	Har der været skadelige virkninger for dyret på grund af genotypen ?	Er dyret blevet genotypebestemt ved hjælp af en invasiv metode til indsamling af væv ¹² ?	Er genotypen bekræftet som forventet?	Har dyret været genstand for andre forsøg end bevarelse og indsamling af væv ¹³ ?	Aflives dyret i rapporteringsåret uden at være blevet anvendt til andre forsøg?	Skal dyret indberettes i de årlige statistikker af projektindehaveren (i virksomheden) med henblik på bevarelse af en genetisk ændret dyrestamme?	Bemærkninger	Rapporteret faktisk belastningsgrad
Ikke genetisk ændret	Nej	Nej	Ikke påkrævet	Nej	Ja	NEJ	Rapporteres kun én gang hvert femte år som en del af gennemførelsesrapporten	Ikke relevant
Ikke genetisk ændret	Nej	Ja	Ikke påkrævet	Nej	Ja	JA	Det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport.	Den højeste belastningsgrad som følge af indsamling af væv
Genetisk ændret	Nej	Nej	Irrelevant	Nej	Ja	NEJ	Rapporteres kun én gang hvert femte år som en del af gennemførelsesrapporten	Ikke relevant
Genetisk ændret	Ja	Nej	Irrelevant	Nej	Ja	JA		Højeste belastningsgrad som følge af de skadelige virkninger på grund af genotypen
Genetisk ændret	Nej	Ja	Irrelevant	Nej	Ja	JA	Det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport.	Den højeste belastningsgrad som følge af indsamling af væv
Genetisk ændret	Ja	Ja	Irrelevant	Nej	Ja	JA	Det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport.	Den højeste belastningsgrad under hensyntagen til både resultatet af skadelige virkninger på grund af genotypen og indsamlingen af væv

¹² Dette henviser til alle invasive metoder til indsamling af væv, hvis vævet ikke stammer fra mærkningen af dyret.

¹³ I det sjældne tilfælde, hvor overførsel af embryoner udelukkende er påkrævet for at fjerne kommensale organismer fra en avlskoloni (dvs. ikke for at forbedre koloniens sundhed eller velfærd, men kræves til et videnskabeligt formål), bør de pågældende forsøgsprocedurer (f.eks. embryooverførsel og superovulation, hvor det er nødvendigt) medtages i de årlige statistikker med den belastningsgrad, der registreres som den højeste belastningsgrad som følge af det pågældende forsøg.

Genetisk ændret	Nej	Ja	Ja	Nej	Nej	NEJ	Dyret aflives ikke, men har været underkastet invasiv indsamling af væv, som udgør den første del af en fortsat anvendelse . <u>Slutbrugeren registrerer dyret i de årlige statistikker, når anvendelsen er afsluttet.</u>	Der kan være opstået skadelige virkninger hos dyret som følge af genotypen. Den højeste belastningsgrad under hensyntagen til både virkningerne af genotypen og indsamlingen af væv bør meddeles slutbrugeren og indgå i den endelige indberettede faktiske belastningsgrad
Genetisk ændret	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej	NEJ	Dyret aflives ikke, men har været underkastet invasiv indsamling af væv, som udgør den første del af en fortsat anvendelse . <u>Slutbrugeren registrerer dyret i de årlige statistikker, når anvendelsen er afsluttet.</u>	Der kan være opstået skadelige virkninger hos dyret som følge af genotypen. Den højeste belastningsgrad under hensyntagen til både virkningerne af genotypen og indsamlingen af væv bør meddeles slutbrugeren og indgå i den endelige indberettede faktiske belastningsgrad
Genetisk ændret	Nej	Ja	Ikke egnet genotype	Nej	Nej	JA	Invasiv indsamling af væv (når den forventede fænotype er ikke-bekræftet , og dyret ikke aflives, men holdes i live med henblik på anvendelse i et andet forsøg, der kræver den pågældende genotype, eller et forsøg, hvor genotypen ikke er vigtig), anses for den første anvendelse af det pågældende dyr. Alle efterfølgende anvendelser anses for genanvendelse. Det anbefales, at metoden til indsamling af væv noteres sammen med den tilknyttede belastningsgrad, så det bliver lettere at udarbejde den femårige gennemførelsesrapport.	Den højeste belastningsgrad som følge af indsamling af væv

3.2. Gennemførelsesrapport hvert femte år

Retlige krav vedrørende genetisk ændrede dyr og medlemsstaternes gennemførelsesrapporter

I henhold til bilag II til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU skal der udarbejdes en rapport hvert femte år for to særskilte områder, der involverer genetisk ændrede dyr. Det drejer sig om:

- dyr, der opdrættes, aflives og ikke anvendes, og som enten er resultatet af udviklingen eller bevarelse af en genetisk ændret dyrestamme
- dyr, der har været genstand for indsamling af væv, uanset hvilken metode der er anvendt til indsamling af væv.

De nærmere retlige krav findes i del C.2 og del D.3.1 i bilag II til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU.

Dyr, der opdrættes, aflives og ikke anvendes

Hvert femte år skal der i henhold til direktivet foretages en præcis optælling af alle dyr, der er nødvendige til støtte for forskning og forsøg i EU. Dette sker til dels ved brug af årlige statistiske data for det pågældende år, som omfatter alle de dyr, der er blevet anvendt til forsøg, og til dels ved at fastslå det samlede antal én gang hvert femte år ved optælling af alle andre dyr, der opdrættes, aflives og ikke anvendes til forsøg. Denne kategori omfatter både konventionelle dyr og dyr fra udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer.

Sammenlignet med dataene fra 2017 kræves det i de fremtidige rapporter, at dyr, der aflives for at indsamle organer/væv, identificeres særskilt.

Det skal bemærkes, at oplysninger, der indhentes for denne datakategori, indberettes ikke kun af **brugerne, men også af opdrættere af dyr.**

Ved indberetning af dyr fra udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer med henblik på gennemførelsesrapporten skal hver af forældrene og afkommet vurderes særskilt, da de hver især måske skal indberettes forskelligt afhængigt af den påviste genotype og fænotype.

Hvis der opdrættes en genetisk ændret dyrestamme, indberettes den som genetisk ændret, selv om det er bekræftet (f.eks. ved genotypebestemmelse eller pelsfarve), at den ikke er genetisk ændret.

Medlemsstaterne anvender forskellige metoder til at indsamle disse data. Af hensyn til overskueligheden for opdrættere og brugere har nogle medlemsstater valgt at indsamle disse data hvert år.

Europa-Kommissionen har udviklet et frivilligt værktøj baseret på en Excel-skabelon, som kan hjælpe med at indsamle disse data på en nøjagtig måde ("User/breeder data template for Member State Implementation Report", record type IR2). Den kan bruges til at registrere årlige data.

Rapporteringskravene er nærmere beskrevet i tabellen på side 68. Da rapporteringsværktøjerne kan variere fra land til land, henviser tabellen imidlertid kun til de værktøjer, som Kommissionen stiller til rådighed.

Anbefalinger:

- Medlemsstaterne bør sikre, at de respektive kompetente myndigheder og forskerne er bekendt med og har adgang til de korrekte og ajourførte værktøjer til indsamling af data om dyr, der er opdrættet, aflivet og ikke anvendt, før begyndelsen af det femte år i den femårige rapporteringscyklus.

Indsamling af væv

I modsætning til den *præcise optælling* af alle dyr, der er opdrættet, aflivet og ikke anvendt, skal medlemsstaterne fremlægge *repræsentative* data om indsamling af væv. Rapporten om indsamling af væv har ikke til formål at identificere det samlede antal dyr, der er indsamlet væv fra. Den gør det i stedet muligt at foretage en analyse på EU-plan af typen af arter, andelen af de forskellige anvendte metoder til indsamling af væv og deres belastningsgrad med henblik på at vurdere fremskridtene med gennemførelsen af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse i forbindelse med indsamling af væv.

Den måde, hvorpå "repræsentative data" fortolkes og indsamles, varierer betydeligt fra medlemsstat til medlemsstat. For at mindske forvirringen blandt brugerne og forenkle indberetningskravene har nogle medlemsstater valgt at indsamle alle data årligt og fra alle opdrættere og brugere. Andre medlemsstater har kun indsamlet data for det sidste år i den femårige rapporteringscyklus. I nogle tilfælde er der indsamlet data fra alle virksomheder, mens der i andre kun er indsamlet data fra et repræsentativt antal virksomheder. I nogle tilfælde er der indsamlet delvise data (f.eks. for seks måneder i rapporteringsperioden) fra alle relevante virksomheder. De efterfølgende femårige gennemførelsesrapporter skal indeholde en liste over de kriterier, som medlemsstaterne anvender til at udvælge og indsende data, for at sikre, at de forelagte oplysninger er repræsentative. Medlemsstaterne bør i god tid fastlægge disse kriterier og oplyse forskerne herom.

Som med data om dyr, der er opdrættet, aflivet og ikke anvendt, skal oplysninger om indsamling af væv indberettes af **både brugere og opdrættere af dyr**.

I modsætning til indberetningen af dyr, der er opdrættet, aflivet og ikke anvendt, kan nogle dyr, der indberettes under indsamling af væv, også medtages i den årlige statistiske rapportering, hvis et dyr har været genstand for andre videnskabelige forsøg (selv om væv er indsamlet med en ikke-invasiv metode, eller overskydende væv fra mærkning er anvendt til genetisk karakterisering), eller hvis der er anvendt en invasiv metode til indsamling af væv fra dyret.

Der kræves oplysninger for alle arter, der har været genstand for indsamling af væv. For hver art indberettes antallet af involverede dyr pr. anvendt metode og den tilknyttede fordeling af belastningsgrader, hvis der er tale om en invasiv metode.

For at lette indsamlingen af data om metoder til indsamling af væv og deres tilknyttede belastningsgrader har Europa-Kommissionen udviklet to frivillige supplerende værktøjer til dette formål:

- For de **dyr, der indberettes i de årlige statistikker**, er der føjet yderligere frivillige felter (X-Z) til Excel-skabelonen til årlig statistisk rapportering, hvor oplysninger om indsamling af væv kan registreres, og

X	Y	Z
Method of tissue sampling	Specify other method	Severity of genotyping
[IG1] Invasive genotyping: blood sampling		
[IG2] Invasive genotyping: ear biopsy		
[IG3] Invasive genotyping: tail biopsy		
[IG6] Invasive genotyping: fin biopsy		
[IG4] Invasive genotyping: toe clipping		
[IG5] Invasive genotyping: other		
[ST1] Surplus tissue from the marking of an animal via ear punch		
[ST2] Surplus tissue from the marking of an animal via toe clipping		

- For de **dyr, der ikke indberettes i de årlige statistikker**, kan der anvendes et frivilligt Excel-ark til yderligere brugerdata ("User/breeder data template for Member State Implementation Report", record type IR1) til at registrere oplysninger om ikke-invasiv indsamling af væv og brugen af overskydende materiale fra identifikation/mærkning af dyret.

A	J	K
Entry data		
Record type *	Method of tissue sampling	Specify other method
[IR1] Tissue sampling (non-invasive genotyping or from surplus tissue)		
	[ST1] Surplus tissue from the marking of an animal via ear punch	
	[ST2] Surplus tissue from the marking of an animal via toe clipping	
	[NG1] Non-invasive genotyping: hair sampling	
	[NG2] Non-invasive genotyping: observation under special lighting	
	[NG3] Non-invasive genotyping: post mortem	
	[NG4] Non-invasive genotyping: other	

Disse supplerende værktøjer vil, når de anvendes sammen, fremme nøjagtig rapportering. Hvis et af værktøjerne ikke anvendes, bør der i stedet stilles et andet nationalt værktøj til rådighed for at sikre, at alle de nødvendige oplysninger registreres og indberettes til gennemførelsesrapporten.

Hvis ovennævnte værktøjer anvendes i en medlemsstat, fremgår det af tabellen nedenfor, hvilket værktøj der skal anvendes i hvilke tilfælde, hvordan den faktiske belastningsgrad i forbindelse med indsamlingen af væv skal indberettes, og hvem der skal indberette den.

**INDBERETNING AF METODER TIL INDSAMLING AF VÆV MED HENBLIK PÅ DEN FEMÅRIGE GENNEMFØRELSESRAPPORT
VED BRUG AF EUROPA-KOMMISSIONENS VÆRKTØJER**

Metoden til genotypebestemmelse	Dyret aflives efter indsamling af væv	Dyret anvendes i et (første/fortsat/andet) ¹⁾ forsøg efter indsamling af væv		Rapportering via frivilligt Excel-ark ¹⁴ — record type: [R1] tissue sampling.	Rapportering ved tilføjelse af relevante oplysninger i den årlige statistiske rapport - kolonne X-Z	Bemærkninger
		Af samme virksomhed	Af en anden virksomhed			
Ikke-invasiv metode eller fra overskydende væv fra mærkningen af dyret ²⁾	Ja	Nej	Nej	JA		Indberettet af den virksomhed, hvor dyret blev genotypebestemt og aflivet.
Ikke-invasiv metode eller fra overskydende væv fra mærkningen af dyret ²⁾	Nej	Ja	Nej		JA	Oplysninger om indsamling af væv tilføjes i kolonne X-Y i den årlige statistiske rapport, når anvendelsen af det pågældende i et forsøg er afsluttet
Ikke-invasiv metode eller fra overskydende væv fra mærkningen af dyret ²⁾	Nej	Nej	Ja	JA		Indberetning af metoden til indsamling af væv foretages af den virksomhed, hvor dyret blev underkastet indsamling af væv
Invasiv metode til indsamling af væv — ikke fra overskydende væv fra mærkningen af dyret	Ja	Nej	Nej		JA	Indsamling af væv indberettes som den eneste anvendelse i den årlige statistiske rapport under bevarelse eller udvikling — den faktiske belastningsgrad af indsamlingen af væv indberettes i både kolonne "T" og "Z" ³⁾
Invasiv metode til indsamling af væv — ikke fra overskydende væv fra mærkningen af dyret	Nej	Ja i en fortsat anvendelse, der kræver denne genotype	Nej		JA	Der indberettes to belastningsgrader for dette dyr: den primære anvendelse og indsamlingen af væv. Den faktiske belastningsgrad af hele forsøget (herunder virkningen af den invasive genotypebestemmelse) indberettes i kolonne "T". Belastningsgraden i kolonne "Z" bør kun henvise til den faktiske belastningsgrad ved indsamlingen af væv ³⁾
Invasiv metode til indsamling af væv — ikke fra overskydende væv fra	Nej	Ja i et andet forsøg, der ikke kræver den specifikke genotype	Nej		JA	Den invasive indsamling af væv er den første "anvendelse", og den efterfølgende anvendelse er "genanvendelse". Den første bruger skal indberette den faktiske belastningsgrad ved indsamlingen af væv i både kolonne

¹⁴ Frivilligt Excel-ark "User/breeder data template for Member State Implementation Report".

mærkningen af dyret						"T" og "Z". Indsamling af væv indberettes som den første anvendelse i den årlige statistiske rapport under bevarelse eller udvikling ³ .
Invasiv metode til indsamling af væv — ikke fra overskydende væv fra mærkningen af dyret	Nej	Nej	Ja, i en fortsat anvendelse, der kræver denne genotype		JA	Indsamling af væv indberettes først ved afslutningen af hele forsøget af den virksomhed, der har afsluttet den pågældende "anvendelse". Der indberettes to belastningsgrader for dette dyr: den primære anvendelse og indsamlingen af væv. Den faktiske belastningsgrad af hele forsøget (herunder virkningen af den invasive genotypebestemmelse) indberettes i kolonne "T". Belastningsgraden i kolonne "Z" bør kun henvise til indsamlingen af væv ³ . Virksomheden bør have modtaget oplysninger om den invasive indsamling af væv (metode og faktisk belastningsgrad) sammen med dyret.
Invasiv metode til indsamling af væv — ikke fra overskydende væv fra mærkningen af dyret	Nej	Nej	Ja, i et andet forsøg, ikke kræver den specifikke genotype		JA	Indsamling af væv indberettes som "første anvendelse" af den virksomhed, hvor dyret blev underkastet indsamling af væv (under udvikling eller bevarelse). Den faktiske belastningsgrad i kolonne "T" og "Z" henviser derfor til den faktiske belastningsgrad ved indsamling af væv ³ . Oplysninger om, at dyret allerede har gennemgået den første anvendelse, bør ledsage dyret. Der gælder betingelser for genanvendelse.

1. Første anvendelse: Indsamling af væv blev foretaget ved hjælp af en ikke-invasiv metode eller ved brug af overskydende væv fra mærkningen af et dyr, og indsamlingen af væv anses derfor ikke for et forsøg, og efterfølgende forsøg anses derfor for den første anvendelse,

Fortsat anvendelse: Dyret blev underkastet en invasiv metode til indsamling af væv, den tilsigtede genotype blev bekræftet, og dyret blev anvendt (= fortsat anvendelse) i et forsøg, der krævede den pågældende genotype.

Genanvendelse i et andet forsøg: Dyret blev underkastet en invasiv metode til indsamling af væv (= første anvendelse), men blev efterfølgende anvendt i et forsøg, der ikke krævede den tilsigtede genotype.

2. Ikke-invasiv indsamling af væv/anvendelse af overskydende væv fra mærkning af et dyr anses ikke for et forsøg eller en anvendelse af et dyr.
3. Den faktiske belastningsgrad, der indberettes i kolonne "Z", bør kun henvise til den faktiske belastningsgrad ved indsamling af væv i modsætning til den faktiske belastningsgrad, der indberettes i kolonne "T", som bør afspejle den højeste belastningsgrad, som dyret udsættes for under hele anvendelsen af dyret (dvs. inklusive virkningerne af genotypen, genotypebestemmelsen og belastningsgraden under andre dele af forsøget).

Anbefalinger:

- Medlemsstaterne bør i god tid fastlægge, hvilke kriterier der vil gælde for "repræsentative data" ved indsamling af data om vævsindsamling, og underrette de kompetente myndigheder og forskerne herom.
- Medlemsstaterne bør sikre, at de kompetente myndigheder og forskerne har ajourførte værktøjer og oplysninger om kravene til indsamling af data om vævsindsamling.

Tillæg

Tillæg I: Eksempler på databaser over genetisk ændrede dyrestammer

Links kontrolleret i marts 2020.

1. Ikke-udtømmende liste over databaser over genetisk ændrede dyrestammer:

- <http://www.informatics.jax.org/>
- <https://www.infracontier.eu/>
- <https://archive.har.mrc.ac.uk/index>
- <https://www.mousephenotype.org/>
- <http://zfin.org/>
- <https://www.xenbase.org/gene/static/geneNomenclature.jsp>

2. Websted om humane gener og genetiske forstyrrelser: <https://omim.org>

Tillæg II: Projektansøgning og -evaluering med henblik på udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer

Indledning

I artikel 36-44 i direktiv 2010/63/EU fastsættes kravene til projektforslag, -evaluering og -godkendelse.

Del A i dette tillæg (baseret på bilag VI til direktivet) er rettet mod både projektansøgere og -evaluatorer. Heri fastsættes de informationskrav af særlig relevans, der skal tages i betragtning i en ansøgning om udvikling og/eller bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer.

I artikel 37 fastsættes de elementer, der skal medtages i en ansøgning om projektgodkendelse, dvs.:

- projektforslaget
- et ikke-teknisk projektresumé og
- oplysninger om de faktorer, der er anført i bilag VI til direktivet.

Del B i dette tillæg er primært rettet mod projektevaluatorer. Denne del fokuserer på projektevalueringprocessen og fremhæver de vigtigste overvejelser, og hvordan disse kan håndteres under evalueringen. Denne del er også relevant for projektansøgerne, da den giver en bedre forståelse af de overvejelser, der skal gøres i forbindelse med evalueringprocessen for at sikre, at direktivets forpligtelser opfyldes.

Yderligere oplysninger om direktivets krav kan findes i [EU's vejledning om projektevaluering og efterfølgende vurdering](#).

Del A: Illustrative eksempler på de centrale oplysninger, der kræves i projektansøgninger vedrørende genetisk ændrede dyr

Projektforslaget

Forslaget indeholder de vigtigste videnskabelige spørgsmål, der skal behandles, herunder projektets formål (som fastsat i artikel 5). Projektforslaget udgør indgivelsen til den kompetente myndighed med nærmere oplysninger om det planlagte arbejde og anmoder om tilladelse hertil. Når det er hensigtsmæssigt og tilladt i den pågældende medlemsstat, bør det overvejes at anvende flere generiske projekter

(https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Consensus_document.pdf) og forenkede administrative procedurer som fastsat i henholdsvis artikel 40, stk. 4, og artikel 42.

Når der kun opdrættes og bevarer genetisk ændrede dyrestammer med ikkeskadelig fænotype, men der anvendes invasive metoder til indsamling af væv, kræves der en projektgodkendelse. Et sådant projekt kan være enkelt og have fokus på forfinelse og fremadrettet klassificering af forsøgenes belastningsgrad.

Projekter vedrørende udvikling og bevarelse genetisk ændrede dyr gennemføres generelt med henblik på grundforskning eller anvendt forskning. I et sådant projekt bør der redegøres for den aktuelle viden, der lægges til grund for det pågældende projekt. Hvor det er relevant, bør det omfatte mål, der er opnået gennem tidligere projekter, og de specifikke mål, der skal nås gennem dette projekt. Der bør gives en kortfattet videnskabelig redegørelse understøttet af centrale referencer og en litteraturgennemgang. Der kan ikke angives detaljerede videnskabelige mål, hvis de genetisk ændrede dyrestammer produceres for andre, men ansøgeren skal indhente oplysninger om de dyrestammer, der skal genereres, og deres formål fra brugere/køberne af dyrene, hvis dette ikke er kendt.

I forslaget forklares det, hvorfor det ikke er muligt at nå de videnskabelige mål uden anvendelse af genetisk ændrede dyr, hvordan sådanne dyr vil blive anvendt, og hvorfor der er behov for de nye genetisk ændrede dyrestammer, og det bekræftes, at andre egnede dyrestammer ikke er tilgængelige. Det kan være nødvendigt at oprette et system til tjenesteprojekter (se nedenfor), hvor oplysningerne leveres af kunderne og gennemgås.

Ikke-teknisk projektresumé

Skabelonen til det ikke-tekniske projektresumé er vedlagt som bilag I, del A, til Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU, og der vil senere blive stillet vejledning om indsendelse til rådighed på https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pubs_guidance_en.htm.

Liste over de elementer omhandlet i artikel 37, stk. 1, litra c), og bilag VI

I tabellen nedenfor vises de elementer fra bilag VI, der skal indgå i en projektansøgning. Elementerne videreudvikles derefter inden for rammerne af genetisk ændrede dyr for at sikre, at ansøgningen giver projektevaluatorene tilstrækkelige oplysninger til, at de kan vurdere, om en godkendelse bør anbefales.

	Element i bilag VI	Afsnit, hvor de behandles nedenfor
I.	Relevansen af og begrundelsen for:	1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2, 3
	a) dyrenes anvendelse, herunder deres oprindelse, anslåede antal, art og livsstadier	
	b) de pågældende forsøg	1, 2
II.	Anvendelse af metoder til erstatning, begrænsning og forfinelse i forbindelse med dyreforsøg.	1f, 1g, 1h, 3
III.	Planlagt anvendelse af bedøvelse, analgetika og andre former for smertelindring.	3c, nr. i)
IV.	Begrænsning, undgåelse og lindring af enhver form for lidelser for dyret fra fødsel til død, når det er hensigtsmæssigt.	3c, 1f, 1g, 1h
V.	Anvendelse af humane endepunkter.	3c, nr. v)

VI.	Forsøgs- eller observationsstrategi og statistisk planlægning med henblik på at mindske antallet af dyr, smerte, lidelser, angst og miljøkonsekvenser, når det er hensigtsmæssigt.	3, 4, 5
VII.	Genanvendelse af dyr og den kumulative virkning heraf på dyrene.	3b, nr. iv), 3c, nr. vii)
VIII.	Den foreslåede klassificering af forsøg efter belastningsgraden.	4
IX.	Undgåelse af ubegrundet gentagelse af forsøg, når det er hensigtsmæssigt.	3a, nr. i)
X.	De forhold, hvorunder dyrene anbringes, holdes og passes.	3c, nr. iv)
XI.	Aflivningsmetoder.	3c, nr. vi)
XII.	Kompetence for de personer, der medvirker i projektet.	6a, 6b

Nedenstående elementer dækker både udviklingen og bevarelsen af genetisk ændrede dyrestammer, således at de kan kombineres i samme projekt, og bør anvendes, hvor det er relevant. Rækkefølgen følger ikke listen ovenfor. Elementerne præsenteres i en rækkefølge, der er lettere at følge ved udarbejdelsen af en projektansøgning.

På nuværende tidspunkt er udvikling, opdræt og anvendelse af genetisk ændrede dyr generelt inddelt i følgende fire typer kategorier i Europa:

- 1. Videnskabeligt projekt**, som omfatter **opdræt, bevarelse og anvendelse** af dyr, og som **kan omfatte udvikling af nye dyrestammer** (herunder krydsning af eksisterende genetisk ændrede dyrestammer). Alle relevante oplysninger vil være tilgængelige for ansøgeren, og ansøgnings- og evalueringsprocesserne bør være enkle.
- 2. Projekt vedrørende levering af tjenestetype A — Opdræt og bevarelse af eksisterende genetisk ændrede dyrestammer med skadelig fænotype med henblik på at forsyne videnskabelige forskningsgrupper**, f.eks. ob/ob og lepr mus. Disse avles og bevares ofte kommercielt og ofte uden for den virksomhed, hvor de anvendes. De negative virkninger af dyrestammerne vil være kendte, så der let kan tages hensyn til skader.
- 3. Projekt vedrørende levering af tjenestetype B** — I dette tilfælde udføres **udvikling, opdræt og bevarelse af genetisk ændrede dyr som en central tjeneste inden for en forskningsinstitution**. Alle relevante oplysninger er let tilgængelige fra den rådgivende forsker, og der gives direkte feedback til tjenesteyderen.
- 4. Projekt vedrørende levering af tjenestetype C** — I dette tilfælde er en gruppe med et højt ekspertiseniveau baseret i en virksomhed, som er **uden for den videnskabelige bruger-/forskningsinstitution**, og som kan være fuldt kommerciel. I dette tilfælde sendes genkonstruktioner sammen med anmodningen om at udvikle nye dyrestammer og udføre alle de aktiviteter, der kræves for at producere en eksisterende genetisk ændret dyrestamme, som derefter normalt sendes til brugeren med henblik på opdræt og bevarelse. Denne projekttipe har først og fremmest til formål at **udvikle nye dyrestammer fra genkonstruktioner**.

Denne liste over projekttyper er ikke udtømmende, og der kan forekomme andre kombinationer af processer.

Følgende tekst vedrører på den ene side videnskabelige projekter og på den anden side tjenesteprojekter.

1. Forsøgenes relevans og begrundelse

Det er behov for baggrundsoplysninger for at forstå, hvordan ansøgningen hænger sammen med de relevante videnskabelige områder (eller mindre almindeligt de lovgivningsmæssige rammer).

- a. Det overordnede formål med udviklingen og/eller bevarelsen af genetisk ændrede dyrestammer bør være så klart, at de sandsynlige resultater danner grundlag for en vurdering af de fordele, der sandsynligvis kan opnås med projektet. Det sikres, at baggrundsoplysningerne er specifikke og giver et overblik over anvendelsesområdet, herunder det videnskabelige, medicinske, veterinære eller kriminaltekniske behov herfor. Der anvendes referencer (og/eller lovgivningsmæssige retningslinjer) og resultater fra tidligere arbejde til støtte for de vigtigste punkter.

For tjenesteprojekter beskrives den tjeneste, der vil blive leveret, og hvordan leveringen af tjenesten vil gavne brugerne med hensyn til ekstra fordele i forhold til at udføre tjenesten selv. Det skal være klart, hvilke(t) formål der er relevante for projektet, og det kan være nødvendigt at indhente oplysninger fra kunderne for at fastslå formålet og dokumentationen for, at der er en rimelig forventning om, at der vil blive opnået fordele ved opdræt af dyrene.

- b. **Formål** — For projekter vedrørende udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyr tillades forsøg kun til bestemte formål (direktivets artikel 5). Af oplysningerne i ansøgningen bør det klart fremgå, hvilket af disse formål der er tale om:
 - a) grundforskning
 - b) translational eller anvendt forskning med et af følgende mål:
 - i) undgåelse, forebyggelse, diagnosticering eller behandling af sygdomme, dårlig sundhedstilstand eller anden abnormitet eller virkningerne deraf hos mennesker, dyr eller planter
 - ii) vurdering, påvisning, justering eller forandring af fysiologiske tilstande hos mennesker, dyr eller planter, eller
 - iii) velfærd for dyr og forbedring af produktionsforhold for dyr, der opdrættes til landbrugsmæssige formål
 - c) udvikling og fremstilling af eller kvalitets-, effektivitets- og sikkerhedskontrol med lægemidler, fødevarer, foder og andre stoffer eller produkter med et af de i litra b) anførte mål
 - d) beskyttelse af det naturlige miljø af hensyn til menneskers og dyrs sundhed eller velfærd
 - e) forskning med henblik på artsbevarelse
 - f) højere uddannelse eller erhvervsuddannelse med henblik på tilegnelse, vedligeholdelse eller forbedring af faglige kvalifikationer
 - g) retsmedicinske undersøgelser.

Formål d)-g) rapporteres meget sjældent i forbindelse med anvendelsen af genetisk ændrede dyr. Hvis det påtænkes at udvikle genetisk ændrede dyr til formål d)-g), anbefales det at kontakte den nationale/regionale/kompetente myndighed for at afgøre, om formålet er korrekt angivet. For projekter, der kun omfatter bevarelse af eksisterende dyrestammer, bør der vælges "bevarelse" i det ikke-tekniske projektresumé og i den statistiske rapportering. Det er imidlertid vigtigt, at det generelle anvendelsesområde forklares i baggrunden for projektansøgningen og i det ikke-tekniske projektresumé.

c. Projektets mål

I forbindelse med et videnskabeligt projekt bør projektets videnskabelige mål angives klart. Langt størstedelen (>95 %) af de nye genetisk ændrede dyrestammer produceres med henblik på grundforskning (resten til translationel/anvendt forskning). Sådanne dyrestammer anvendes til at støtte projekter, der er godkendt til at undersøge specifikke mål inden for en videnskabelig disciplin. Et eksempel herpå kunne være et neurologiprojekt til undersøgelse af de gener, der er involveret i demyelination (nervedegeneration) med det formål at udvikle strategier for behandling af invaliderende sygdomme såsom multipel sklerose. I forbindelse med et sådant projekt kan der anmodes om godkendelse til at udvikle en række nye genetisk ændrede dyrestammer med henblik på at undersøge patogenese af (årsager til) demyelination. Et sådant projekt kan omfatte alle forsøg, der er nødvendige for udviklingen, bevarelsen og den efterfølgende videnskabelige anvendelse af disse dyr under et fastlagt arbejdsprogram.

I forbindelse med et videnskabeligt projekt skal ansøgningen behandle spørgsmål som f.eks.:

- Hvorfor er der behov for sådanne dyr/dyrestammer?
- Begrundelsen for den valgte art
- Hvilke undersøgelser vil de blive anvendt til?
- Hvilke videnskabelige resultater/mål vil der blive opnået ved at producere disse dyr?
- Hvorfor der er behov for hvert af de forsøg, der ansøges om, med henblik på at udvikle, opdrætte eller bevare disse genetisk ændrede dyrestammer?

Alternativt skal ansøgningen for så vidt angår tjenesteprojekter definere mål for levering af tjenester af høj kvalitet for at give andre mulighed for at levere videnskabelige fordele.

d. Hvis den nødvendige ekspertise til udvikling af genetisk ændrede dyr er til rådighed (i forskningsinstitutionen som tjenesteprojekt af type B eller i en anden virksomhed som tjenesteprojekt af type C), kan det indgives en projektansøgning med henblik på at udvikle nye genetisk ændrede dyrestammer for at opfylde flere forskningsgruppers behov. Det bør overvejes at anvende denne ekspertise til at levere en effektiv tjeneste med det formål at opfylde behovene i både det interne og det bredere videnskabelige samfund. I forbindelse med et tjenesteprojekt skal ansøgningen behandle spørgsmål som f.eks.:

- Efterspørgslen efter tjenesten
- De arter, der vil blive tilbudt, og den relevante erfaring med hver af disse

- Hvordan vil ansøgeren afgøre, hvad dyrenes anvendelse og formål vil være (inden udvikling/bevarelse)?
 - Hvilke fordele vil denne tjeneste give slutbrugerne?
 - Hvorfor der er behov for hvert af de forsøg, der ansøges om, med henblik på at udvikle, opdrætte eller bevare disse genetisk ændrede dyrestammer?
- e. Hvis det er hensigtsmæssigt og tilladt i den pågældende medlemsstat, kan der gives godkendelse til projekter vedrørende genetisk ændrede dyr som flere generiske projekter som omhandlet i artikel 40. Flere generiske projekter skal dog stadig sikre, at formålet, jf. direktivets artikel (se 1b ovenfor) for hver ny dyrestamme kan identificeres korrekt i godkendelsesbetingelserne og dokumenteres. For tjenesteprojekter bør den interne operationelle procedure for anskaffelse af nye dyrestammer fra kunden beskrives i ansøgningen, herunder tilrettelæggelse, forvaltning og revision af anmodninger inden for virksomheden. Disse procedurer bør påvise forsvarlig styring og kvalitetskontrol af den interne beslutningsproces. I disse tilfælde sikrer den interne procedure styring af udviklingen af den nye dyrestamme med henblik på at sikre, at de lokale procedurer er tilstrækkelige til at opfylde kravene i projektgodkendelsen. God registrering er afgørende, og det skal kræves, at fortegnelserne over beslutningstagningen for hver dyrestamme efterfølgende vil være tilgængelige og åbne for inspektion/revision for den kompetente myndighed med henblik på at sikre, at det interne tilsyn fortsat er effektivt. Det er vigtigt, at det samlede forventede antal dyr og de dermed forbundne belastningsgrader er fuldt ud dækket af ansøgningen og den efterfølgende godkendelse. Efter udviklingen og etableringen af en ny dyrestamme er der ofte behov for at bevare disse eksisterende dyrestammer. Derfor bør et kombineret udviklings- og bevarelsesprojekt, inden dyr flyttes med henblik på fortsat anvendelse i et brugerprojekt. Hvis der kun kræves bevarelse af eksisterende dyrestammer, kan disse opdrættes og bevares i et særligt opdræts-/bevarelsesprojekt (tjenesteprojekt af type A), inden de leveres til en anden bruger som fortsat anvendelse under vedkommendes godkendte projekt. Tjenestegodkendelsen kan gælde for flere generiske projekter, men det er usandsynligt, at slutbrugerens projektgodkendelse vil gøre det.
- f. I forbindelse med videnskabelige projekter bør det overvejes, om det vil være mere effektivt at producere dyrestammerne i en særlig udviklingsvirksomhed, som muligvis er mere effektiv, og hvor der derfor ikke er behov for at medtage vasektomi, superovulations- eller embryonmodtagerprocedurer i det videnskabelige anvendelsesprojekt.
- g. For videnskabelige projekter, hvor der ikke udvikles dyrestammer i den samme forskningsinstitution, bør der tages hensyn til transportbelastninger, som bør minimeres, hvis gameter/embryoner ikke kan importeres/indføres fra den anden virksomhed. Kildens kvalitet og forventes at være høj, når der anvendes en specialiseret tjeneste, men kunden bør udvise rettidig omhu.
- h. Det bør drøftes, om der kan forekomme virkninger uden for målgruppen, og observationsstrategien til påvisning af disse bør medtages (del 2, afsnit 2).

2. Betydningen og virkningen af potentielle fordele

Følgende bør klart fremgå af ansøgningerne:

- a. Hvilke fordele vil der være ved at producere de genetisk ændrede dyrestammer?
- b. Hvem vil få gavn af resultaterne?
- c. Hvordan vil de gavne, eller hvilken virkning vil resultaterne af **dette projekt** få?
- d. Hvornår vil fordelene (om muligt) blive opnået?

Hvis der anmodes om en projektgodkendelse, som har til formål at producere flere, muligvis forskelligartede, genetisk ændrede dyrestammer til forskellige forskningsformål (typisk tjenesteprojekter), herunder flere generiske projekter, kan hoved fordelene være tilvejebringelse af en effektiv tjeneste af høj kvalitet til kunderne af meget erfarne specialister, som leverer præcise genetisk ændrede dyr af høj kvalitet med minimale velfærdsskader og et minimalt antal dyr.

Ansøgninger om udvikling (og bevarelse) af genetisk ændrede dyrestammer med henblik på grundforskning (videnskabelige projekter) bør indeholde en forpligtelse til at formidle resultaterne.

Ansøgninger om tjenestegodkendelse bør indeholde en forpligtelse til at minimere antallet af overskydende dyr og dele dyrestammer, hvor det er muligt.

3. Vedtagelse/medtagelse af metoder til erstatning, begrænsning og forfinelse i forbindelse med dyreforsøg

Nærmere oplysninger om metoderne til håndtering af princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse kan findes i del 2 i denne vejledning. Det er afgørende, at ansøgere i ansøgeren i ansøgningen påviser, at alle relevante aspekter er blevet taget i betragtning.

Eksempler på centrale elementer behandles nedenfor.

a. Erstatning.

I ansøgningen bør det præciseres, hvorfor det er nødvendigt at anvende dyrene, hvilke alternativer der er overvejet, og hvorfor de ikke kan anvendes. I dette afsnit sættes arbejdet med dyrene i sammenhæng med det overordnede videnskabelige program, dvs. hvilke alternativer der anvendes til elementer af projektet, og hvilke bidrag disse yder.

Dette kan f.eks. omfatte:

- i. de søgninger, der er foretaget/vil blive foretaget for at finde ud af, om dyrestammerne er eller vil blive tilgængelige andre steder, for at undgå unødvendige gentagelser
- ii. overvejelse af anvendelsen af dyrearter, der falder uden for direktivets anvendelsesområde, f.eks. *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*.

b. begrænsning

Dette bør omfatte overvejelser om forsøgs- eller observations-/avlstrategi for at minimere antallet af dyr. Statistisk udformning spiller sjældent en rolle i **fasen for udvikling** af genetisk ændrede dyr. God koloniforvaltning, der matcher udbud og efterspørgsel, er imidlertid afgørende for begrænsning. Eksempler på forhold, der skal behandles:

- i. overvejelse af den mest hensigtsmæssige genteknologi til at nå det videnskabelige mål mest effektivt
- ii. hvordan overvågning af antallet af dyr, gameter, afkom osv. vil blive anvendt til at udvikle og opdrætte dyr effektivt
- iii. overvejelse af kryopræserving for at mindske behovet for at bevare så mange levende dyr
- iv. nærmere oplysninger om eventuel påtænkt genanvendelse af dyr og den kumulative virkning heraf på dyrene. — f.eks. afkom af vildtypen, som er blevet genotypebestemt ved hjælp af en invasiv metode, som derefter anvendes til superovulation for at opnå vilde æg til genetisk manipulation
- v. anvendelse af dyr til organer/væv
- vi. præcisering af, hvordan det angivne antal dyr, der ansøges om, er blevet anslået, f.eks. antal dyrestammer, der skal opdrættes/udvikles, antal kirurgiske modtagere, der er ansøgt om, osv.

c. Forfinelse

Generelle bemærkninger om, at der vil blive anvendt forfinelser, er ikke tilstrækkelige. Ansøgerne bør forklare, hvordan anvendelsen af dyr vil blive forfinet i de planlagte forsøg, herunder begrænsning, undgåelse og lindring af enhver form for lidelser for dyret fra fødsel til død, når det er hensigtsmæssigt, herunder:

- i. Den planlagte anvendelse af bedøvelse, analgetika og andre former for smertelindring til kirurgiske indgreb, der er nødvendige for at udvikle en ny genetisk ændret dyrestamme: f.eks. vasktomi og kirurgisk embryoverførsel.
- ii. Livsstadier, der skal anvendes — herunder anvendelse af meget unge hunner til avl/æghøst.
- iii. Valg af metoder til indsamling af væv — anvendelse af overskydende væv fra mærkning eller, hvis der foreslås invasive metoder, begrundelse for, hvorfor ikke-invasive metoder er uegnede, og hvilke metoder til lokal bedøvelse/analgetika der vil blive anvendt.
- iv. Opstaldnings-, opdræts- og pasningsforhold for dyrene — f.eks. vil immunkompromitterede dyr blive holdt under barriereforhold for at mindske sandsynligheden for infektion, anvendelse af specifikke fødevarer, f.eks. våd mæsk i længere tid for unge, der forventes at være små for alderen end normalt, højere opstaldningstemperatur til nøgne/pelsløse dyr.
- v. Anvendelse af humane endepunkter — som er særligt vigtig i forbindelse med skadelige fænotyper, især, hvis skaderne har stor indvirkning. Aldersrelaterede humane endepunkter kan være vigtige — f.eks. aflives inden seks måneder, når der først ses [fænotype].

- vi. Aflivningsmetoder — den valgte aflivningsmetode skal være den mest forfinede, f.eks. bilag IV-metode, der anvendes til at aflive modtagermødre efter fravæning af kuld produceret ved kirurgisk implantation. I nogle tilfælde, hvor der kræves fra genetisk ændrede dyr, kan det være nødvendigt at medtage en metode, der ikke er opført i bilag IV, i opdræts- og bevarelsesgodkendelsen som en undtagelse, hvis dette er den eneste "anvendelse". For metoder, der ikke er opført i bilag IV, bør der gives en særlig begrundelse, f.eks. at anvendelsen af perfusionsfiksering er nødvendig for at bevare mikroanatomi i visse videnskabelige tilfælde.
- vii. Dyrenes øvrige skæbne — tidligere avlsdyrs skæbne, genanvendelse af dyr af vildtypen.
- viii. Beskrivelse af de procedurer, der er indført for at sikre, at nye forfinelsesteknikker, som udvikles i projektets levetid, indføres.

4. Klassificering af forsøg efter belastningsgrad:

Når forsøgene er afsluttet sammen med alle de forfinelser, der skal anvendes, bør det være muligt at tildele fremadrettede belastningsgrader til hvert forsøg.

For videnskabelige projekter vil den fremadrettede belastningsgrad omfatte overvejelser om belastningsgraden ved den fortsatte anvendelse og virkningerne af selve dyrestammen. I nogle tilfælde, hvor godkendelsen ikke omfatter opdræt eller bevarelse, bør proceduren for opnåelse af belastningsgraden frem til leveringsstedet fra opdrætteren drøftes, da dette er et hensyn, der kræves for at indberette den faktiske belastningsgrad ved forsøgets afslutning.

Ansøgningen skal indeholde oplysninger om de forsøg, der vil blive anvendt under udviklingen og bevarelsen af genetisk ændrede dyrestammer, de skadelige virkninger, der kan opstå, og de metoder, der vil blive anvendt til at minimere virkningerne på dyrene.

For tjenesteprojekter af type A skal der tages hensyn til de skadelige virkninger af invasiv genotypebestemmelse, som ikke anvendes til identifikation, og bevarelse, som vil være velfærdsvirkningerne af de genetisk ændrede dyrestammer selv.

For tjenesteprojekter af type B og C skal der — ud over de skader, der er beskrevet for tjenesteprojekter af type A vedrørende opdræt og bevarelse — tages hensyn til skader fra udviklingsforsøgene (herunder uforudsigeligheden af skader på nye genetisk ændrede dyrestammer).

Der bør foreslås en klassificering af belastningsgraden for hvert forsøg, som afspejler den højeste forventede belastningsgrad. Oplysninger om målgenet bør gøre det muligt at træffe en informeret beslutning om det sandsynlige værste tænkelige scenarie for hvert enkelt dyr. Først når der ikke kan træffes en informeret beslutning, bør den fremadrettede belastningsgrad klassificeres som "betydeligt belastende" med henblik på forebyggelse, men der bør beskrives tidlige endepunkter for at begrænse skaderne til det nødvendige minimum.

Til de forsøg, der udføres på dyrene, kræves der oplysninger om

- forsøgenes hyppighed og varighed
- sandsynlighed for negative virkninger
- belastningsgrad og metode til minimering af belastningsgraden
- overvågningsordning protokoller for velfærdsvurdering
- humane endepunkter. og udløsende faktorer for indgreb.

I forbindelse med de rutinemæssigt påkrævede forsøg, f.eks. embryooverførsel, superovulation, kirurgisk implantation af embryoner og afkom produceret med skadelig fænotype eller invasiv indsamling af væv, forklares de potentielle skadelige virkninger, de metoder, der er anvendt til at begrænse disse, f.eks. analgetika, og til at sikre, at de mest forfinede metoder anvendes.

Når der udvikles nye dyrestammer, bør der tages hensyn til de potentielle negative virkninger på afkommet. Disse kan imødegås med oplysninger om de gener, der ændres, eller på grundlag af oplysninger om andre dyrestammer med tilsvarende ændringer. Der kan dog opstå uventede negative virkninger hos nogle dyrestammer. Hvis de overstiger den forventede belastningsgrad, kan der være behov for at anmode om ændring af projektet.

Belastningsgraderne bør tildeles i overensstemmelse med de respektive tildelingskriterier i afsnit II, eksemplerne i bilag VIII og EU's rammevejledning om belastningsgrader, som omfatter et eksempel på en case med genetisk ændrede dyr ([Model 6, s. 62](#)).

Ud over de maksimale belastningsgrader for hvert forsøg (fremadrettet klassificering af belastningsgrad) skal det påvises, hvad der realistisk set forventes med hensyn til forventede skader af hele projektet under hensyntagen til projektet som helhed og alle forsøgene, så projektevaluatoren bedre kan foretage en vurdering af skadevirkninger og fordele. Tabellen fra det ikke-tekniske projektresumé kan bruges til at opsummere dette:

Hvilke arter og hvor mange dyr forventes der anvendt? Hvad er de forventede belastningsgrader og antallet af dyr i hver belastningskategori (pr. art)?	Art	Anslået antal i alt	Anslået antal pr. belastning			
			Terminal e	Let belaste nde	Moderat	Betydeli gt belaste nde
	Mus	5 400	0	5 000	300	100
	Zebrafisk	10 500	0	7 500	2 500	500

5. Indvirkning på miljøet

Miljøpåvirkningen begrænses, hvor det er relevant. Ud over frigivelse af genetisk ændrede dyr er dette sjældent, om nogensinde, relevant for denne type projekter.

6. Analyse af skadevirkninger og fordele

Projektevaluatorenes analyse af skadevirkninger og fordele omfatter en vurdering af sandsynligheden for, at de foreslåede fordele vil blive opnået. I ansøgningen skal det påvises, at fordelene overstiger skadevirkningerne.

- a. Området med genetisk ændring af dyr udvikler sig hurtigt og kræver særlig viden og ekspertise fra de personer, der er involveret i projektet. Dette er et supplement til de generelle kompetencekrav og tilvejebringer de oplysninger, der er nødvendige for at kunne vurdere sandsynligheden for succes. Dette omfatter færdigheder, viden og erfaring til at få projektet til at fungere effektivt, herunder erfaring, der gør det muligt at vælge genmanipulations-/genredigeringsmetoder og opretholde dyrestammernes integritet, når de er etableret. Forskningsgruppens tidligere resultater og kvaliteten og pålideligheden af det arbejde, der har ført frem til projektet, er relevante. Selv om tidligere erfaring ikke er nødvendig, er sandsynligheden for, at projektet lykkes for ny forskningsmedarbejder, mindre, og dette bør evaluatorene tage i betragtning i analysen af skadevirkninger og fordele under hensyntagen til den ekspertise, der er til rådighed for projektet. Der er intet til hinder for, at nye forskere på området tildeles godkendelse, hvilket giver en tilstrækkelig stor sandsynlighed for, at det, de ansøger om, vil lykkes. Ansøgninger om tjenesteprojekter, herunder projekter, der er klassificeret som flere generiske projekter, skal dokumentere, at der er tilstrækkelige færdigheder og erfaringer til at kunne træffe beslutning om, hvorvidt arbejde, som andre anmoder om (for type B inde i virksomheden eller type C uden for virksomheden), lovligt kan udføres under det foreslåede projekt (se afsnit 1 for eksempler på de typer afgørelser, som ansøgeren måtte have behov for at træffe).
- b. Vellykkede resultater vil sandsynligvis også blive forbedret, hvis der er tilstrækkelige ressourcer til projektet med hensyn til personale, faciliteter og finansiering.
- c. Påvisningen af, at fordelene vil overstige skaderne, er mere enkel for ansøgninger inden for specifikke videnskabelige områder. Det kan være vanskeligere, hvis ansøgningen vedrører flere generiske projekter. I så fald skal værdien af selve tjenesten påvises sammen med de sandsynlige videnskabelige fordele ved de genetisk ændrede dyrestammer, som vil indgå i rammerne for projektgodkendelse.

Del B: Illustrativt eksempel på evaluering af projektforslag vedrørende genetisk ændrede dyr

Dette er en procedure med to trin. Når en evaluater afgiver udtalelse om ansøgningen, bør han kontrollere, at de oplysninger, der er beskrevet ovenfor, er medtaget i ansøgningen. Dette er den kontrol, der er beskrevet i punkt 1 nedenfor. Når alle oplysninger er medtaget, fortsættes der til evalueringen (i punkt 2 nedenfor), men der kan ikke foretages en fuldstændig evaluering uden tilstrækkelige oplysninger. For hvert relevant afsnit bør de krydshenviser til ovenstående elementer for at sikre, at kvaliteten af de afgivne oplysninger gør det muligt at træffe afgørelse om hvert kriterium, og at det opfylder de retlige krav. Nedenstående overvejelser og resultater vil variere for de typer godkendelser, der er beskrevet i del A. I nogle tilfælde gælder spørgsmål og eksempler på evalueringresultater for alle typer. Der gives eksempler, hvis der er forskelle.

1. Projektevalueringen skal **kontrollere**, at projektet opfylder følgende kriterier:

	Kriterier, der kræves i forbindelse med projektevalueringen:	Overvejelser om, hvordan projektevaluater kan opfylde kontrolkravene	Eksempler på evalueringresultater, der vedrører de krævede centrale elementer
a)	projektet er videnskabeligt eller uddannelsesmæssigt begrundet eller lovbestemt	<p>For videnskabelige projekter skal projektevaluater have tilstrækkelige oplysninger til at kunne afgøre, om forskningen er indsatsen værd.</p> <p>ELLER</p> <p>For tjenesteprojekter, herunder flere generiske projekter, skal evaluaterne have tilstrækkelige oplysninger om:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hvordan begrundelsen for anvendelsen af dyr fastlægges i projektets livscyklus for en dyrestamme/gruppe af dyrestammer, og - hvordan de videnskabelige (eller andre) fordele fastlægges, og - den fordel, der følger af en specialtjeneste for andre. 	<p>Dette projekt vil give dyr med mutationer i pathways, der vides eller formodes at være knyttet til udviklingen af demyelination. De således producerede dyr vil blive brugt til yderligere at beskrive pathways med håb om, at terapeutiske mål kan identificeres med henblik på fremtidig udvikling. Det forventes, at flere af disse mål vil blive fastlagt inden for projektets femårige tidsramme. Disse mål vil blive formidlet til andre forskere og potentielle medicinsk-bioteknologiske virksomheder ved offentliggørelse i videnskabelige tidsskrifter. Der er et højt niveau af videnskabeligt evaluerede midler til dette arbejde. Gruppen har indtil nu offentliggjort tidsskrifter af høj kvalitet og har vist gode tegn på fremskridt i de seneste fem år, hvilket tyder på, at sandsynligheden for resultater er høj.</p> <p>ELLER</p> <p>For et tjenesteprojekt af type A er alle de dyrestammer, der opdrættes og bevares, eksisterende dyrestammer vedrørende fedme. Der gives tilsagn om, at dyr kun vil blive leveret til</p>

			<p>godkendte virksomheder, hvor der foreligger en projektkendelse til dette arbejde, ved levering af et projektkendelsesnummer. Denne gruppe har erfaring med effektive opdrætsprocedurer, hvor udbud og efterspørgsel matches.</p> <p>ELLER</p> <p>I forbindelse med et tjenesteprojekt af type B og C er ansøgeren en anerkendt ekspert inden for transgenteknologi, som har bidraget til retningslinjer for bedste praksis på dette område. Alle de forsøg, der ansøges om, er blevet gennemført i de seneste ti år, og der er dokumentation for forfinelser og foranstaltninger, som har begrænset antallet af overskydende dyr. Denne gruppe har gjort en stor indsats for at sikre dyrestammernes kvalitet og genetiske integritet. Der beskrives gode forvaltningssystemer, som sikrer, at hver ny dyrestamme ikke allerede er tilgængelig andre steder, og at fordelene ved produktionen af hver enkelt dyrestamme overstiger de skader, der forventes af de nødvendige udviklingsforsøg. Produktionen af hver dyrestamme finansieres af kunden, som vil blive kontrolleret for at være en legitim forsker/bruger med stor forventning om videnskabelige resultater af høj kvalitet. Skabeloner for fortegnelser over interne procedurer bør generere alle de oplysninger, der er nødvendige for beslutningstagningen, og det anføres, at de vil være til rådighed for inspektion.</p>
b)	projektets formål berettiger anvendelsen af dyr og	Denne beslutning indebærer en vurdering af de forventede fordele og en fastlæggelse af den potentielle anvendelse af alternativer.	I betragtning af, at demyelination forårsager en række sygdomme, der medfører handicap fra en ung alder og ofte for tidlig død, og den mulighed, som dette projekt giver for at identificere potentielle terapeutiske mål for at forbedre resultaterne, er udvikling, opdræt og bevarelse samt anvendelse af genetisk ændrede dyr til dette formål berettiget.

			Ansøgeren har ved søgninger påvist, og det bekræftes af evaluatorene, at der ikke findes alternative metoder, der kan erstatte brugen af genetisk ændrede dyr til dette projekt.
c)	projektet er tilrettelagt således, at forsøgene kan udføres på den mest mulige humane og miljøvenlige måde.	Evaluatorene skal finde det godtgjort, at de ikke er bekendt med eventuelle forfinelser, der kan medtages (og stadig opnå de videnskabelige/uddannelsesmæssige/lovgivningsmæssige resultater). Miljøpåvirkninger er sandsynligvis ikke relevante for projekter af denne type.	Der gives tilstrækkelige oplysninger om overvågning af dyr for tegn på tegn på demyelination, og der er medtaget passende endepunkter til vurdering (se nedenfor).
<p><i>I nogle tilfælde vil tidlige udgaver af projektet ikke indeholde tilstrækkelige oplysninger til at kunne kontrollere disse forhold. I disse tilfælde sendes specifikke bemærkninger vedrørende manglerne tilbage til ansøgeren, og ansøgeren opfordres til at supplere/ændre ansøgningen. I de fleste tilfælde bør sådanne bemærkninger kombineres med eventuelle yderligere oplysninger, der er nødvendige for, at projektevalueringen kan afsluttes.</i></p>			

2. Projektevalueringen skal navnlig omfatte følgende:

	Elementer, der kræves i forbindelse med projektevalueringen :	Eksempler på overvejelser om, hvordan projektevaluatoren kan opfylde kontrolkravene	Eksempler på evalueringsresultater, der vedrører de krævede centrale elementer
a)	<p>en vurdering af projektets formål, de forventede videnskabelige fordele eller den uddannelsesmæssige værdi</p>	<p>Projektevaluatoren skal ud fra oplysningerne i ansøgningen afgøre, om forskningen er indsatsen værd. Eksempelvis: Vil udviklingen af de beskrevne genetisk ændrede dyr give indsigt i sygdomsprocessen eller konsekvenserne heraf? Er det sandsynligt, at det — hvis viden til rådighed — ville føre til fremskridt hen imod behandling af patienter med denne sygdom? Er modellerne sandsynligvis gyldige? Hvad ville gå tabt, hvis dette arbejde ikke blev udført?</p> <p>ELLER</p> <p>For tjenesteprojekter, der omfatter flere generiske projekter, hvilke fordele vil der blive opnået ved at anvende en centraliseret tjeneste?</p> <p>Vil udvikling og bevarelse være mere effektiv, hvis projektet gennemføres på denne måde? Vil der være velfærdsfordele for dyrene?</p> <p>Er beslutningstagningen om, hvilke dyrestammer der bør udvikles, robust? Om begrundelsen for anvendelsen af dyr fastlægges for en dyrestamme/gruppe af dyrestammer, og hvordan de videnskabelige (eller andre) fordele fastlægges.</p>	<p><i>For et videnskabeligt projekt:</i></p> <p>Under dette projekt udvikles der stammer af genetisk ændrede mus, som vil blive anvendt til at undersøge pathways vedrørende myelin deposition og/eller tilknyttede inflammatoriske processer. Der forventes fremskridt med hensyn til viden, som vil danne grundlag for potentielle behandlinger. Selv om der ikke forventes udvikling af behandlingen i løbet af dette projekt, forventes det at føje betydelig viden til litteraturen, som vil sætte andre i stand til at fokusere på sandsynlige mål, som kan forbedre livskvaliteten og -kvantiteten hos disse patienter på lang sigt.</p> <p><i>Eller</i></p> <p><i>For et tjenesteprojekt:</i></p> <p>Teamet bør med dets kvalifikationer kunne levere en effektiv tjeneste i forbindelse med udvikling og bevarelse af genetisk ændrede dyrestammer af høj kvalitet, som vil danne grundlag for videnskabelig udvikling, herunder både grundforskning og anvendt forskning inden for specifikke sygdomsområder. Det anføres, at hver dyrestamme kun produceres efter nøje overvejelse af de specifikke fordele (inden for rammerne af det afgrænsede sygdomsområde), som sandsynligvis vil forekomme, og produktionsformålene vil blive defineret i overensstemmelse med artikel og kan efterfølgende rapporteres i overensstemmelse med gennemførelsesafgørelse 2020/569/EU.</p>
b)	<p>en vurdering af projektets</p>	<p>Hver af disse bør behandles særskilt. Henviser ansøgeren til en af de databaser, der er nævnt i (del 2, bilag 1), eller</p>	

<p>overensstemmelse med kravet om</p> <ul style="list-style-type: none"> i. erstatning ii. begrænsning iii. forfinelse 	<p>påviser ansøgeren på anden måde, at vedkommende er bekendt med princippet om erstatning, begrænsning og forfinelse på dette område?</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Er der foretaget søgninger efter allerede eksisterende dyrestammer? Er det godtgjort, at udviklingen er nødvendig? Er evaluatorene bekendt med relevante alternative metoder, som ansøgeren ikke har udelukket som uegnede? Godtgør ansøgeren efter evaluatorernes opfattelse til fulde og gyldigt, at der er behov for dyr? ii. Redegør ansøgeren i tilstrækkelig grad for, hvordan udbuddet matches med efterspørgslen? Er der drøftelser om koloniforvaltningsstrategier, der tyder på, at kvalitetskontrollen vil være robust, og at overskydende dyr vil blive minimeret og/eller genanvendt, når det er relevant? <u>For videnskabelige projekter:</u> Giver teksten i ansøgningen sikkerhed for, at der vil blive anvendt så få dyr som muligt til at opnå robust forskning? ELLER <u>For tjenesteprojekter:</u> Giver teksten i ansøgningen sikkerhed for, at der vil blive anvendt så få dyr som muligt til at matche udbud og efterspørgsel? iii. Overvejelserne under punkt 1, litra c), skal bekræfte, at de mest humane metoder vil blive 	<ul style="list-style-type: none"> i. <u>For et videnskabeligt projekt:</u> Denne gruppe udfører et stort arbejde ved hjælp af cellelinjer og blandede kulturer, men selv de multicellulære strukturelt orienterede in vitro-teknikker kan ikke kopiere alle de komponenter, der undersøges på nuværende tidspunkt, fordi nervevæv er en kompleks interaktion. <u>For alle projekttyper:</u> Gruppen har henvist til databaser, hvor der søges efter allerede eksisterende dyrestammer. ii. <u>For alle projekttyper:</u> Der er beskrevet strategier, som tyder på, at der vil blive truffet alle passende foranstaltninger, såsom baggrundsstamme og styring af koloniavl, for at begrænse antallet til et minimum, samtidig med at der sikres genetisk integritet og begrænsning af genetisk drift i de producerede dyrestammer. <u>For videnskabelige projekter og tjenesteprojekter af type B og C:</u> Kryopræserving drøftes. Det fremgår klart af produktionsdataene (udvikling), at systemerne er lige så effektive som andre grupper eller i mange tilfælde bedre. Der er dokumentation fra de seneste fem år for ajourføring og forbedring af praksis for at øge effektiviteten og begrænse antallet af overskydende dyr. Det forventes, at dette vil fortsætte i løbet af de næste fem år. iii. <u>For et videnskabeligt projekt:</u> Hvis der skal anvendes demyelinerede genetisk ændrede dyrestammer, forventes der svaghed, medmindre dette behandles/forebygges af de foreslåede sygdomsændrende
---	--	--

		<p>anvendt. Dette afsnit bør tage udgangspunkt heri, og evaluatorene bør kunne bestemme de forventede virkninger af hver af de omfattede forsøg. Ansøgeren bør have forklaret forsøgene og deres skadelige virkninger på dyrene, således at de samlede skadevirkninger for dyrene kan fastslås.</p> <p><u>For alle projekter:</u> Evaluatoren bør afgøre, om der vil blive foretaget tilstrækkelige forfinelser i forbindelse med opdræt af dyr med skadelige fænotyper. Evaluatoren bør overveje sandsynligheden for uventede negative virkninger hos nye genetisk ændrede dyrestammer.</p> <p><u>For videnskabelige projekter af type B og C og relevante videnskabelige projekter:</u> Om der vil blive foretaget tilstrækkelige forfinelser i forbindelse med superovulation, vasktomi og transplantation af embryoner i recipienter, skal evaluatoren forstå de relevante andele af dyr, som vil blive udsat for lidelser, hvilken grad og hvor længe, under hensyntagen til de anvendte forfinelser og endepunkter. Side 23 i Working Document on Project Evaluation and Retrospective Assessment kan være nyttig i denne forbindelse.</p> <p>Denne viden bør indgå i næste afsnit, som gør det muligt at bestemme klassificeringen af belastningsgrad.</p>	<p>teststoffer. For kontroldyr, og hvis testproduktet er ineffektivt, beskrives faserne, som tilpasses de videnskabelige resultater, der kræves for hvert mål, med aflivning ved indtræden af svaghed i forlemmer som påvist ved lav grebsstyrke, som forventes hos 80 % af dyrene i disse genetisk ændrede dyrestammer. 20 % vil blive holdt indtil de første endelige tegn på svaghed i baglemmer. Ingen af faserne vil have nogen observerbar indvirkning på evnen til at indtage føde, drikke eller soignere sig. Når der forekommer svaghed i baglem, begrænses bevægelsen. Der foretages overvågning fire gange dagligt, når der ses svaghed i forlemmer for at sikre begrænset varighed (højst 18 timer) af svaghed i baglemmer.</p> <p>Virkningerne af indgift af testprodukter bør være milde og forbigående som følge af indgiftsmetoden i betragtning af de foreliggende detaljerede oplysninger om disse testbehandlinger.</p> <p>OG/ELLER</p> <p><u>For videnskabelige projekter og tjenesteprojekter:</u> Genotypen af de fleste avlsdyr bør ikke forårsage skader, forudsat at den biosikkerhedsbarriere, der er beskrevet i ansøgningen, forbliver intakt, hvilket indtil videre har været tilfældet. Nogle dyr ville udvise svaghed, hvis de blev holdt i mere end seks måneder, men dyr til anvendelse skal overføres til projekt/protokol x, når de er seks uger gamle, og de vil være normale ved vurdering ved burside indtil dette tidspunkt. Avlsdyr fra denne dyrestamme erstattes, når eller inden de er seks måneder gamle.</p> <p>Der skal udarbejdes velfærdsrapporter om genetisk ændrede dyr for hver dyrestamme med en skadelig fænotype, så der sikres god overvågning og kommunikation.</p> <p><u>For relevante videnskabelige projekter og tjenesteprojekter af type B og C:</u> Da der skal anvendes overvågning af grimaceskala med passende analgetika som fastsat af den udpegede dyrlæge, kan der forventes god</p>
--	--	---	--

			<p>smertekontrol for alle dyr, og virkningerne af implantation og vasektomi bør derfor være lave med fuld genfinding af normal adfærd inden for 24 timer.</p> <p>Superovulation forårsager kortvarige smerter hos hvert dyr med hver injektion, men virkningen bør være minimal.</p>
c)	en vurdering og rating af forsøgenes klassificering efter belastningsgrad	<p>Ansøgeren skal afgive en udtalelse om den fremadrettede klassificering af belastningsgraden for hvert forsøg. Projektevaluater skal kontrollere eller fastlægge og omfordele belastningsgrader til hvert forsøg (eller hver række af forsøg), så de er i overensstemmelse med bilag VIII, tilpasset det specifikke tilfælde i overensstemmelse med afsnit II i nævnte bilag og eventuelle supplerende retningslinjer fra EU og/eller medlemsstaterne. Hvis der er tale om en kontrolprocedure, bør det bekræftes, at de indgivne fordelinger er korrekte.</p>	<p>Vi [evaluatorerne] er enige i ansøgerens opfattelse med hensyn til de belastningsgrader, der er tildelt de fleste af de anførte forsøg. Der har imidlertid været en vis debat om de sandsynlige belastningsgrader for nogle af de demyeliniserende dyrestammer, navnlig når ændringen og indgrebene medfører en udvikling i retning af den alvorlige kliniske tilstand. Vi er overbevist af de argumenter, der er fremført vedrørende overvågning, faser og anvendelse af tidlige endepunkter i faser, og efter at have overvejet relevante sammenligningsoplysninger i bilag VIII, EU's retningslinjer for belastningsgrader og Zintsch-rapporten¹⁵ mener vi, at forsøg x bør tildeles den fremadrettede belastningsgrad "moderat" og ikke "betydeligt belastende" som tildelt af ansøgeren. Vi er enige i, at forsøg y og z bør tildeles belastningsgraden "betydeligt belastende". Personalet (videnskabeligt og teknisk) har stor erfaring med disse tegn, og den beskrevne påvisning forventes at være god.</p> <p>ELLER</p> <p>For tjenesteprojekt af type B:</p> <p>Vi er enige i ansøgerens opfattelse med hensyn til de belastningsgrader, der er tildelt de fleste af de anførte forsøg. De bevarede dyrestammer vil ikke overstige belastningsgraden moderat, da belastninger, der forventes at blive betydelige, vil blive overført til brugeren > 6 uger før den forventede indtræden af mere signifikante tegn. Der gives tilsagn om, at</p>

¹⁵ Zintzsch A, Noe E, Reißmann M, Ullmann K, Krämer S, Jerchow B, Kluge R, Gösele C, Nickles H, Puppe A, Rüllicke T, [Guidelines on severity assessment and classification of genetically altered mouse and rat lines](#), (2017).

			velfærdsvurderinger vil ledsage forsendelser af dyr, således at slutbrugeren kan foretage en passende indberetning. Uventede negative virkninger vil resultere i human aflivning.
d)	en analyse af projektets skadevirkninger og fordele med henblik på at vurdere, om de skadelige virkninger for dyrene i form af lidelse, smerte og angst kan begrundes med de forventede resultater, under hensyntagen til etiske betragtninger, og i sidste instans kan gavne mennesker, dyr eller miljøet	<p>Dette bør ske, når ALLE andre aspekter af evalueringen er afsluttet, da det kræver assimilering af alle oplysninger.</p> <p>Evaluatorene bør gennemgå side 25-27 i Working document on Project Evaluation and Retrospective Assessment. Evaluatorene bør sikre, at fordelene i forbindelse med programmets videnskabelige område er realistiske og specifikke for de beskrevne forsøg vedrørende udvikling, opdræt og anvendelse af genetisk ændrede dyr.</p> <p>Hvis det er relevant, bør der foretages en evaluering af fordelene ved en centraliseret tjeneste ved hjælp af gruppens ekspertise og resultater i forhold til andre grupper, der normalt er mindre kvalificerede, og som beskæftiger sig med udvikling, opdræt og bevarelse. Evaluatoren af projektansøgningen skal tage hensyn til de skader, som dyrene kan/kan blive udsat for i løbet af projektet.</p> <p>De skader, der er omtalt ovenfor, skal tages i betragtning under hensyntagen til</p> <ul style="list-style-type: none"> - sandsynligheden for negative virkninger hos afkom, navnlig under udvikling - overvågningsordning protokoller for velfærdsvurdering under hensyntagen til de foreslåede forfinelser - belastningsgrad og metode til minimering af belastningsgraden 	<p>For et videnskabeligt projekt:</p> <p>Denne ansøger har ikke tidligere haft en godkendelse, men har arbejdet i en anden gruppe med erfaring på dette område med disse arter, hvilket øger sandsynligheden for succes. Hun har gennemgået al den uddannelse, der kræves i henhold til E&T Framework-dokumentet. Gruppen er lille, men vi forventer, at de beskrevne mål kan nås. Søgninger vedrørende ansøgeren i Pubmed viser nogle publikationer på dette område, herunder i to tidsskrifter med meget stor gennemslagskraft.</p> <p>Det beskrevne niveau for overvågning og brug af pointark bør sikre, at der anvendes passende endepunkter for at begrænse skaderne til højst det maksimum, der er beskrevet i denne ansøgning. Ansøgeren har forpligtet sig til at uddanne nyt personale i sygdommens faser og føre direkte tilsyn med dem, indtil de er kompetente.</p> <p>Det foreslås, at der anvendes op til 5 400 mus og 10 000 zebrafisk i dette projekt, ~400 til kirurgiske forsøg og resten til avl. Kun ca. 20 % af avlsdyrene forventes at vise moderate tegn, og 4 % kan være betydelige, idet en stor andel forekommer at være normale ved vurdering ved bur- eller bassinside.</p> <p>Det er vores opfattelse, at fordelene ved at øge kendskabet til virkningen af manipulationsvejen p på demyelinationsprocessen blandt forskere på dette område, som vil blive formidlet gennem publikationer, præsentationer og samarbejde, vil opveje de forventede skader som beskrevet.</p> <p>For et tjenesteprojekt af type B:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - humane endepunkter. og udløsende faktorer for indgreb - forsøgenes hyppighed og varighed <p>Evaluaterne bør også tage hensyn til det samlede antal dyr, ansøgningen omhandler, og det antal dyr, der forventes at blive påvirket ved den fremadrettede belastningsgrad (maksimal), og de andele, som vil blive påvirket i mindre grad, med henblik på at vurdere de sandsynlige samlede skader fra projektet.</p> <p>Sandsynligheden for succes bør vurderes under hensyntagen til den viden og de færdigheder, der er til rådighed, og om gruppen sandsynligvis vil anvende forfinelserne og foretage hensigtsmæssig overvågning. Tidligere publikationer og/eller udviklinger af genetisk ændrede dyr er relevante. Foreslås der nye udviklinger, som har ringere sandsynlighed for at lykkes end etablerede metoder? Selv om sandsynligheden for succes er lavere, kan den potentielle virkning af fordelene, hvis projektet lykkes, i nogle tilfælde være meget høj — f.eks. nye teknikker.</p>	<p>Denne ansøger har tidligere opnået gode resultater i form af en effektiv produktion af dyrestammer efter anmodning fra kunder. Tilbagevendende kunder bekræfter denne kvalitet, navnlig i betragtning af at der er billigere muligheder. Søgninger i PubMed efter enkelte af de dyrestammer, der er udviklet og leveret i løbet af de seneste fem år, viser, at der er opnået videnskabelige resultater af høj kvalitet i prestigefyldte tidsskrifter, der gavner forskersamfundet på en række forskellige områder. Gruppen har været involveret i uddannelse af forskere inden for genetisk integritet, og hvordan man opdrætter dyrestammer med henblik på at sikre robust videnskab.</p> <p>Dette er et team af høj kvalitet og deres dokumenterede kapacitet til at levere resultater, der effektivt leverer genetisk ændrede dyrestammer til kunder, der ikke er så effektive til at levere sådanne dyrestammer af høj kvalitet. Det beskrevne niveau for overvågning og brug af pointark sikrer, at der anvendes passende endepunkter for at begrænse skaderne til højst det maksimum, der er beskrevet i denne ansøgning. Det foreslås, at der anvendes op til 5 400 mus og 10 000 zebrafisk i dette projekt, ~400 til kirurgiske forsøg og resten til avl. Kun ca. 20 % af avlsdyrene forventes at vise moderate tegn, og 4 % kan være betydelige, idet en stor andel forekommer at være normale ved vurdering ved bur- eller bassinside.</p> <p>Gruppe har dokumenteret kapacitet til at levere resultater, der effektivt leverer genetisk ændrede dyrestammer til kunder, der ikke er så effektive til at levere sådanne dyrestammer af høj kvalitet. Det beskrevne niveau for overvågning og brug af pointark sikrer, at der anvendes passende endepunkter for at begrænse skaderne til højst det maksimum, der er beskrevet i denne ansøgning. Det foreslås, at der anvendes op til 5 400 mus og 10 000 zebrafisk i dette projekt, ~400 til kirurgiske forsøg og resten til avl. Kun ca. 20 % af avlsdyrene forventes at vise moderate tegn, idet en stor andel forekommer at være normale ved vurdering ved bur- eller bassinside.</p>
--	--	--	--

			Det er vores opfattelse, at fordelene for videnskaben, begrænsningen og dyrevelfærden ved at anvende dette team af høj kvalitet til denne tjeneste til andre forskere opvejer de forventede skader som beskrevet.
e)	en bedømmelse af den dokumentation, der er omhandlet i:		
	Artikel 6 — Aflivningsmetoder	Det er usandsynligt, at der vil være behov for specifikke begrundelser/undtagelser, som er forskellige fra dem, der kræves i forbindelse med et projekt.	
	Artikel 7 — Udryddelsestruede arter	Er sandsynligvis ikke relevant for projekter vedrørende genetisk ændrede dyr.	
	Artikel 8 — Ikke-menneskelige primater	Ikke almindelig, men kræver efter anmodning en omhyggelig begrundelse (se https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/eye/eye_ethics_of_genome_editing_opinion_publication.pdf).	
	Artikel 9 — Dyr indfanget i naturen	Ikke relevant for disse projekter	
	Artikel 10 — Dyr, der er opført i bilag I, skal opdrættes til forsøg, medmindre det er berettiget.	Hvis der anmodes herom, skal der gives en nøje begrundelse.	
	Artikel 11 — Herreløse og vilde husdyr	Er sandsynligvis ikke relevant for projekter vedrørende genetisk ændrede dyr.	
	Artikel 12 — Forsøg bør gennemføres i en virksomhed	Der er ingen grund til, at denne type projekt skal gennemføres uden for en virksomhed. Der findes anden lovgivning, der kræver indslutning af genetisk ændrede dyr.	

	<p>Artikel 14 — Anvendelse af bedøvelse og analgetika</p>	<p>Disse kan være specifikt omfattet af afsnittet om forfinelse og/eller protokoller for negative virkninger. Projektevaluatorene bør afgøre, om det er klart, at bedøvelse og analgetika vil blive anvendt under kirurgiske forsøg, der anvendes i forbindelse med udvikling (embryonmodtagere, vasektomi). Ved genotypebestemmelse vil anvendelsen af bedøvelse og analgetika være mere traumatisk, medmindre metoden er kortvarig.</p>	<p>Der gives klare beskrivelser af typerne af bedøvelse/analgetika sammen med overvågningsordninger, herunder grimaceskalaer. Det fremgår, at rådgivningen fra den udpegede dyrlæge er anvendt i hvert enkelt tilfælde. Dyrlægen har udvist god og ajourført kendskab til moderne praksis på dette område. Dette giver tillid til, at dyrene vil have optimale bedøvelses- og analgetiske regimer.</p> <p>Bedøvelse er blevet anset for at være mere traumatisk i forbindelse med øremærkning end selve forsøget i dette tilfælde, hvor erfarne medarbejdere udfører øremærkning med klipmetoden, hvilket vi er enige i.</p>
	<p>Artikel 16 — Genanvendelse</p>	<p>Dyr, der opdrættes til anvendelse, vil blive overført til en anvendelsesprotokol (fortsat anvendelse og ikke genanvendelse). Genanvendelse kan forekomme, f.eks. af dyr, der er genotypebestemt ved hjælp af en invasiv metode, men som viser sig at være vildtype, men som ikke er påkrævet som kontrol. Der ville være tale om begrænsning, hvis disse dyr kan anvendes til et andet formål. Hvis der anmodes herom, skal det klart påvises, at betingelserne i artikel 16 vil blive overholdt (belastningsbegrænsninger og en dyrlæges bestemmelse).</p>	<p>Der planlægges undtagelsesvis genanvendelse af visse vilde dyr. Selv om der er foretaget genotypebestemmelse ved øreklipping, anvender denne gruppe ID-chips for at lette rapporteringen af løbende overvågning, og metoden til indsamling af væv til genotypebestemmelse anses derfor for en anvendelse. Disse vilde dyr, der har fået tildelt den faktiske belastningsgrad "let belastende", og som skal genanvendes, vil blive tilset af den udpegede dyrlæge, som skal rådgive om, hvorvidt dyrenes generelle sundhedstilstand er fuldt genoprettet. Kun dyr, der opfylder disse to kriterier, vil blive genanvendt til forsøg med højst moderat belastningsgrad. Dette er i overensstemmelse med lovkravene og skal godkendes.</p>
	<p>Artikel 33 — Kravene til pasning og opstaldning skal opfyldes.</p>	<p>Ud over overholdelse af bilag III til direktivet for alle dyr bør foreslået enkeltdyrsopstaldning af vasektomiserede mus beskrives og begrundes.</p> <p>Det bør anføres, at alle dyr, der er eller kan være immunsvækkede, vil blive holdt i IVC'er (den mest forfinede metode), hvis dette er hensigtsmæssigt.</p>	<p>Det anføres, at alle dyr vil blive holdt i overensstemmelse med normerne i bilag III med følgende undtagelser: Enkeltopstaldning af kønsmodne vasektomiserede hanner er berettiget med den begrundelse, at adskillelse under parring muligvis ikke gør det muligt at blande søskende igen i perioder, hvor de ikke er i ynglepar. Vi er enige i, at dette kan være nødvendigt for nogle dyr, og at forskningsgruppen træffer de foranstaltninger, den kan træffe for at bevare social opstaldning, hvor det er muligt.</p> <p>Der forventes enkeltopstaldning af visse dyr efter tildeling til undersøgelse. Parring med vilde dyr forsøges inden for rammerne af kriterierne for</p>

		Alle særlige krav til dyrehold og -pasning, som er relevante for den pågældende genetisk ændret dyrestamme, som skal godkendes, skal medtages.	forsøgsdesign, men dette er endnu ikke blevet perfektioneret, og det forventes derfor, at en del enkelttopstaldning i denne sammenhæng vil være berettiget på nuværende tidspunkt. Den vil ikke vare længere end tre uger, da der inden da vil være opnået videnskabelige endepunkter. Homozygotiske unger fra dyrestamme x vides at være særligt små, og fravæning vil derfor ikke finde sted før dag 28.
f)	en afgørelse af, om og hvornår projektet skal evalueres efterfølgende.	Dette vil normalt ikke være nødvendigt for denne type projekter. Hvis der imidlertid er behov for en streng avlsprotokol, skal der foretages en efterfølgende vurdering.	For videnskabelige projekter: Retrospektiv vurdering er påkrævet på grund af det betydeligt belastende forsøg y. For tjenesteprojekter: Der kræves ingen retrospektiv vurdering. [Såfremt der ikke forudses betydeligt belastende forsøg, hvilket normalt er tilfældet.]

Tillæg III: Bibliografi

Referencer, der kan være nyttige i forbindelse med dette dokument.

- Benavides F, Rüllicke T, Prins JB, Bussell J, Scavizzi F, Cinelli P, Herault Y, Wedekind D, [Genetic quality assurance and genetic monitoring of laboratory mice and rats: FELASA Working Group Report](#), Lab Anim 54(2) 135-148 (2020).
- Bonaparte D, Cinelli P, Douni E, Héroult Y, Maas M, Pakarinen P, Poutanen M, Santos Lafuente M, Scavizzi F, Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group, [FELASA guidelines for the refinement of methods for genotyping genetically-modified rodents: a report of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group](#), Lab Anim Jul 47(3):134-45 (2013).
- Bussell J, Wells SE, [Talking welfare: the importance of a common language](#), Mamm Genome 26: 482-485 (2015).
- Cui Y, Xu J, Cheng M, Liao X & Peng S, [Review of CRISPR/Cas9 sgRNA Design Tools](#), Interdiscip Sci 10, 455-465 (2018).
- Eggel M & Walker R, [Replacement or Reduction of Gene-Edited Animals in Biomedical Research: A Comparative Ethics and Policy Analysis](#), N. C. Law Rev. 97, 1241 (2019).
- Europa-Kommissionen, [Rapport fra 2019 om statistiske data om anvendelsen af dyr til videnskabelige formål i Den Europæiske Unions medlemsstater i 2015-2017](#), (2020).
- Europa-Kommissionen, [Commission staff working document SWD\(2017\) 353 final/2](#), (2017).
- Europa-Kommissionen, [Rapport om gennemførelsen i Den Europæiske Unions medlemsstater af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål](#), (2020).
- Europa-Kommissionen, [Examples to illustrate the process of severity classification, day-to-day assessment and actual severity assessment](#), (2013).
- Europa-Kommissionen, [Working document on genetically altered animals](#), (2013).
- Europa-Kommissionen, [Kommissionens gennemførelsesafgørelse 2012/707/EU som ændret ved 2014/11/EU](#), (2012).
- Federal Institute for Risk Assessment, [Severity Assessment of genetically altered mice and rats - Version 2: Recommendation no. 002/2016 by the National Committee \(TierSchG\)](#), (2016).
- Federal Institute for Risk Assessment, [Severity assessment of genetically altered fish \(bony fish, teleost fish\): Recommendation No. 001/2015 by the National Committee \(TierSchG\)](#), (2015).
- Fentener van Vlissingen J M, Borrens M, Girod A, Lelovas P, Morrison F og Torres YS, [The reporting of clinical signs in laboratory animals, FELASA Working Group Report](#), Lab Anim 49: 267-283 (2015).
- Grune B, Hensel A, Schönfelder G, [Rules for assessing pain in lab animals](#), Nature volume 512, s. 28 (2014).
- Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P, Jennings M, Lane S, Middleton V, Roughan J V, Wells S, Westwood K, UK Joint Working Group on

Refinement BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW, [*A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement*](#), Lab Anim 45(1):1-13 (2011).

- International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice & Rat Genome and Nomenclature Committee, [*Guidelines for nomenclature of mouse and rat strains*](#), (2018).
- International Society for Transgenic Technology (ISTT), [*Advanced Protocols for Animal Transgenesis*](#), Springer-Verlag (2011).
- International Society for Transgenic Technologies (ISTT), [*Statement of Principles - Achieving the 3Rs through responsible work with animals*](#), (2018).
- Naranjo A, Pintado B y el grupo de trabajo SECAL, [*Guía práctica para la implementación de la Directiva 2010/63 aplicada a los animales genéticamente alterados*](#), Animales de Laboratorio (2017).
- National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes, [*Working document on a severity assessment framework*](#), (2012).
- Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad), [*Genetically modified animals killed in stock*](#), (2015).
- Research Animals Department of the RSPCA, [*Implementing the 3Rs*](#), (2014).
- Rose M, Everitt J, Hedrich H, Schofield J, Dennis M, Scott E, Griffin G, ICLAS Working Group on Harmonization, [*ICLAS Working Group on Harmonization: international guidance concerning the production care and use of genetically-altered animals*](#), Lab Anim Jul,47(3):146-52 (2013).
- Tröder S, Ebert L, Butt L, Assenmacher S, Schermer B, Zevnik B, [*An optimized electroporation approach for efficient CRISPR/Cas9 genome editing in murine zygotes*](#), Plos One (2018).
- UK Home Office, [*Efficient Breeding of Genetically Altered Animals Assessment Framework*](#), (2018).
- Wells DJ, Playle LC, Enser WEJ, Flecknell PA, Gardiner MA, Holland J, Howard BR, Hubrecht R, Humphreys KR, Jackson IJ, Lane N, Maconochie M, Mason G, Morton R, Raymond V, Robinson V, Smith, Watt, [*Assessing the welfare of genetically altered mice*](#) ; Lab. Anim. 40: 111-114 (2006).
- Zintzsch A, Noe E, Reißmann M, Ullmann K, Krämer S, Jerchow B, Kluge R, Gösele C, Nickles H, Puppe A, Rüllicke T, [*Guidelines on severity assessment and classification of genetically altered mouse and rat lines*](#), Lab. Anim. 51: 573-582 (2017).
- Zintzsch A, Noe E, Grimm H, [*Navigating Uncertainties: How to Assess Welfare and Harm in Genetically Altered Animals Responsibly-A Practical Guideline*](#), Animals 2020 10(5) 857.

Tillæg IV: Anvendte begreber

Udtryk	Betydning
Alder ved indtræden	Alder, hvor der først optræder tegn på sygdom eller lidelse hos et individ.
Allele	En af flere alternative former for et gen, der optager en given locus på et kromosom.
AWB	Dyrevelfærdsorgan
Baggrundsstamme	Den stamme af vildtypemus, der anvendes til at udvikle gameter/embryoner til genetisk ændring, og som anvendes til tilbagekrydsning.
CA	Kompetent myndighed
Kommensal	En organisme, der lever på eller i en anden organisme, og som drager fordel heraf uden at skade eller gavne den anden.
Konditionel dyrestamme	Genetisk ændret dyrestamme, som indeholder mutationer, der kan indføres/aktiveres på en geografisk begrænset måde (f.eks. ved hjælp af cre-lox-teknologi, se nedenfor).
Konventionel	Kontekstspecifik I forbindelse med opstaldning af dyr vil det være åbne bure med lavere niveauer af sygdomshygiejnekontrol og sundhedsscreening, og f.eks. individuelt ventilerede bure og rederivering.
Udvikling af nye genetisk ændrede dyr	Udviklingen af en ny stamme af genetisk ændrede dyr gennem bevidst/tilsigtet genændring (f.eks. genetisk indføring/sletning/redigering, kemisk mutagenese eller anden manipulation af en gamet eller embryon eller ved krydsning mellem to allerede eksisterende dyrestammer).
CRE-LOX	Molekylærbiologisk teknik, der anvendes til at foretage sletninger, indførelser, translokationer og inversion på bestemte steder i genomet Giver mulighed for vævsspecifik og/eller tidsspecifik redigering, som CRISPR-Cas9 ikke kan. Det kræver krydsning af to genetisk ændrede dyrestammer for at aktivere den genetiske ændring.
CRISPR-Cas9	Molekylærbiologisk teknik, der giver mulighed for stedspecifik genomredigering i praktisk taget enhver organisme.

Kryopræserving	En strategi for opbevaring af prøver af animalsk genetisk materiale (normalt sæd, oocytter eller embryoner) ved meget lave temperaturer.
Dpf	Dage efter befrugtning.
DNA	Deoxyribonukleinsyre — det stof, som gener består af
Distal phalanx-biopsi	Fjernelse af en enkelt distal phalanx på en tå, der under begrænsede begrundede omstændigheder anvendes til genotypebestemmelse og identifikation af umodne dyr.
Dystoki	"Vanskelig eller obstrueret fødsel": Når et fostret ikke forlader bækkenet under fødslen på grund af fysiske faktorer, selv om uterus trækker sig sammen.
Ørebiopsi	Indsamling af ørevæv
Ørehak/-klip	Teknik til identifikation/genotypebestemmelse af gnavere, hvor der anvendes en særlig tang til at frembringe et lille (0,5-2 mm) hak ved kanten af øret eller til at frembringe et hul midt på øret. Mærkets placering bestemmer ID-nummeret efter et forudbestemt system (systemet beskrevet af Hogan et al. i "Manipulating the Mouse Embryo — A Laboratory Manual, CSH laboratory Press 1994" giver f.eks. mulighed for at identificere op til 99 forskellige dyr).
ES-celler	Embryonale stamceller (ES-celler eller ESC'er) er pluripotente stamceller, der er afledt af den indre cellemasse af en blastocyst, som er et tidligt præimplantationsembryon.
EWG	Ekspertarbejdsgruppe
Eksisterende dyrestamme	En ny stamme eller linje af genetisk ændrede dyr anses for at være "eksisterende", når overførslen af den genetiske ændring er stabil, hvilket er mindst to generationer, og en indledende velfærdsvurdering er afsluttet, samtidig med at det fastslås, om der er tale om en dyrestamme med skadelig eller ikkeskadelig fænotype.
GENETISK ÆNDREDE DYR	Genetisk ændrede dyr — omfatter genetisk modificerede (transgene, knockout og andre

	former for genetisk ændring) og naturligt forekommende eller inducerede mutanter.
Gameter	Gameter er en organismes modne kønsceller (sæd og æg).
Genetisk karakterisering	Påvisning og beskrivelse af forekomsten af visse genetiske egenskaber (f.eks. alleler) i en organisme.
Genetisk integritet	Den kvalitet, der tillægges en dyremodelpopulation, når dens genetiske sammensætning er tro mod den oprindelige dyrestamme. Bevarelse af en dyreforskningsmodels genetiske integritet er afgørende for at forbedre reproducerbarheden mellem forskningsforsøg. Integritet kan være truet på grund af genetisk kontaminering, genetisk drift, utilsigtet udvælgelse og fejlmærkning. Integritet kan sikres gennem genetisk overvågning (metoder omfatter biokemiske markører, fænotypiske analyser og senest mikrosatellitanalyse af DNA og enkelt nukleotidpolymorfisme (SNP)) og korrekt koloniforvaltning.
Panel for genetisk integritet	Et sæt definerede og unikke punkter i hele genomet af den krævede baggrundsstamme, der skal kontrolleres gennem genetisk overvågning for at vurdere den genetiske integritet. Baser og sekvenser vil blive jævnt fordelt på de autosomale kromosomer.
Genotypebestemmelse	Proceduren med at bestemme forskelle i en persons genetiske makeup (genotype) ved at undersøge personens DNA-sekvens ved hjælp af biologiske assays og sammenligne den med en referencesekvens. Genotypebestemmelse er ikke en identifikationsmetode.
GFP	Grønt fluorescerende protein: anvendes ofte som ekspressionsreporter (f.eks. kan GFP i en bestemt celletype visualiseres ved hjælp af fluorescensmikroskopi).
Skadelig dyrestamme	Dyrestamme med skadelig fænotype.
Skadelig fænotype	Et dyr eller en dyrestamme, der som følge af den genetiske ændring sandsynligvis vil opleve smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en

	nål, i overensstemmelse med god veterinær praksis, forvolder.
Heterozygot	Et individ med forskellige alleler ved en bestemt locus.
Homozygot	Et individ med samme allel ved tilsvarende locus på de homologe kromosomer.
Hydrocephalus	En tilstand, hvor der forekommer akkumulering af cerebrospinalvæske i hjernen . Dette forårsager typisk øget tryk inden i kraniet .
Immunkompromitteret dyrestamme	En dyrestamme, der er genetisk ændret for at være ude af stand til at udvikle en normal immunologisk reaktion på tilstedeværelsen af fremmede antigener.
Inducerbar dyrestamme	En dyrestamme, der er genetisk ændret, så den indeholder stille genetisk information, som forskeren kan fremkalde (dvs. aktivere) på en tidsmæssigt begrænset måde. Det pågældende gen udtrykkes først efter aktivering ved at give dyret et specifikt induktionsmiddel (f.eks. tetracyclin). Indtil genet er udtrykt på denne måde, vil der ikke forekomme skadelige virkninger af genmanipulationen.
IP	Kontekstspecifik Intellectuel ejendom eller intraperitoneal.
Isogen	To dyrestammer siges at være isogene, når de har nøjagtig samme genetiske sammensætning. Det omfatter tilfælde med samme genetiske sammensætning, men med ét andet gen (det, der undersøges).
IVC'er	Individuelt ventilerede bure.
IVF	Befrugtning <i>in vitro</i> .
Nedarvet dyrestamme	Ældre dyrestamme, der er produceret på en måde, som ikke kan garantere monoklonalitet.
Livstidsundersøgelser	Videnskabelige og velfærdsmæssige observationer af genetisk ændrede dyr og vilde kontroldyr hele den forventede levetid for vilde kontroldyr.
Dyrestamme	Sekvens af generationer af individer, der overfører og arver en række genetiske faktorer, der bestemmer individuelle karakteristika.
Lepr	Mus, der er homozygotiske for diabetes spontan mutation (Leprdb) med manifesteret morbid obesitet, kronisk hyperglykæmi og pancreatisk betacelleatrofi og bliver hypoinsulinemiske.

MS	Medlemsstat
Mendelsk forhold	<p>Forholdet mellem forekomsten af forskellige fænotyper i alle krydsninger, der involverer tegn under kontrol af en genetisk markør på en enkelt locus (mendelsk karakter). Eksempel: Når to forældre (P-generation), der er forskellige med hensyn til et genetisk kendetegn, for hvilke de begge er homozygote (med samme allel på begge kromosomer), parres med hinanden, er alt afkom i første generation (F1) lig med den undersøgte egenskab med hensyn til genotype (alle er heterozygote) og fænotype, der udviser den dominerende egenskab. Når individer af F1-generationen krydses, varierer afkommet i F2-generationen med hensyn til genotype og fænotype. I en domineret arv er gennemsnitligt 25 % homozygote med den dominerende egenskab, 50 % er heterozygote og udviser den dominerende egenskab i fænotypen (genetiske bærere), og 25 % er homozygote med recessive træk og udtrykker derfor recessive egenskaber i fænotypen. Det genotypiske forhold er 1: 2: 1, og det fænotypiske forhold er 3: 1.</p>
Mikrophthalmi	<p>En udviklingsforstyrrelse, hvor det ene eller begge øjne er unormalt små.</p>
Mosaikisme	<p>Tilstedeværelsen af to eller flere cellelinjer med forskellige genotyper hos samme individ. Mosaikisme kan opstå hos et enkelt individ som følge af en postzygotisk mutation. Alternativt kan mosaikisme opstå ved indførelse af ES-celler i en blastocyst, hvilket resulterer i udvikling af et individ bestående af celler fra forskellige linjer.</p>
Flere generiske projekter	<p>I arbejdsdokumentet om specifikke artikler i direktiv 2010/63/EU anføres følgende vedrørende artikel 40: "Nogle projektkategorier indebærer udførelsen af en række standardforsøg til et bestemt formål. Disse betegnes undertiden "flere generiske projekter". Forsøgene er generelt veletablerede, og de sandsynlige konsekvenser for dyrene er velkendte og kan minimeres på passende vis. Det er usandsynligt, at der vil være særlige nye eller omstridte spørgsmål, der</p>

	rejses i forbindelse med projektevalueringen. Som det er tilfældet med den forenkede administrative procedure omhandlet i artikel 42, skal de forsøg, der vurderes i forbindelse med flere generiske projekter, opfylde lovkrav ELLER være nødvendige til produktion ELLER diagnostiske formål med etablerede metoder".
Naive dyr	Dyr, der anvendes i et forsøgsanlæg, som tidligere har været ubrugt.
NCP	Nationalt kontaktpunkt
NSET	Ikke-kirurgisk embryooverførsel. En teknik, der indebærer indsættelse af et blødt fleksibelt rør gennem cervix i mus for at implantere embryoner (blastocysts) i uterus.
NTS	Ikke-teknisk projektresumé: For at sikre, at offentligheden informeres, skal objektive oplysninger om projekter, hvor der anvendes levende dyr, være offentligt tilgængelige på et forståeligt sprog (direktiv 2010/63/EU, artikel 43).
OB/OB eller Obese Mouse	En mutant mus, der spises for meget på grund af mutationer i det gen, der er ansvarligt for produktionen af leptin, og som bliver meget svært overvægtig. Det er en dyremodel af type II-diabetes.
Virkning uden for målgruppen	Virkning uden for målgruppen: Ikkespecifikke og utilsigtede genetiske ændringer, herunder genets aktivitet i et ikkemålvæv, eller forstyrrelse af et helt andet gen ved tilfældig indsættelse af genetisk materiale i det, der forårsager forstyrrelser.
Fænotype	En organismes observerbare fysiske egenskaber. Disse omfatter organismens udseende, udvikling og adfærd.
Fænotypepenetration	Den andel af individer, der udviser en specifik egenskab (fænotype) forbundet med en allel.
Forsøg	I artikel 3 i direktiv 2010/63/EU defineres forsøg som " <i>enhver invasiv eller ikke-invasiv anvendelse af et dyr til forsøgsformål eller andre videnskabelige formål, med kendt eller ukendt resultat, eller uddannelsesmæssige formål, der kan forvolde dyret smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål, i</i>

	<p><i>overensstemmelse med god veterinær praksis, forvolder".</i></p> <p>I henhold til direktivet anses udviklingen og bevarelsen af et genetisk ændret dyr som et videnskabeligt "forsøg", hvis fødslen eller udrukningen kan forvolde dyret smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål, i overensstemmelse med god veterinær praksis, forvolder.</p>
Klassificering af belastningsgrad	<p>Ifølge den endelige rapport (2009) fra ekspertgruppen om klassificering af belastningsgraden af videnskabelige forsøg udført på dyr: "Hvert forsøg tildeles en belastningsgrad. Dette vil bidrage til analysen af projektets skadevirkninger og fordele. Et forsøgs belastningsgrad fastlægges efter graden af smerte, lidelse, angst eller varigt mén, som det enkelte dyr forventes at opleve under forsøget. Forsøget består af en kombination af en eller flere tekniske handlinger, der udføres på et dyr, og som kan påføre dyret smerte, lidelse, angst eller varigt mén. Når belastningsgraden skal kategoriseres, skal der tages hensyn til ethvert indgreb eller enhver håndtering af et dyr inden for et defineret forsøg. Belastningsgraden tildeles på grundlag af de alvorligste virkninger, som det enkelte dyr sandsynligvis vil opleve efter anvendelse af alle passende forfinelsesteknikker".</p>
Rederivation	<p>Fjernelse af utilsigtede organismer såsom vira, bakterier og parasitter fra stammer af forsøgsdyr, der normalt indebærer superovulation af inficeret bestand og reimplantation af embryoner i surrogatmødre med høj sundhedsstatus.</p>
Reportergen	<p>Reportergener er gener, der gør det muligt at påvise eller måle genekspression. De kan bruges til regulerende sekvenser eller gener af interesse for at rapportere ekspressionssted eller -niveauer. Reportergener omfatter gener, der koder for fluorescerende protein, og enzymer, der omdanner usynlige substrater til luminescente eller farvede produkter.</p>

Reporterdyrestamme	Dyrestamme, der bærer et reporter-gen for at kunne følge genekspression in vivo.
Efterfølgende evaluering	En evaluering ved projektets afslutning foretaget af den kompetente myndighed af følgende: a) om projektets mål blev nået b) hvilke skadevirkninger dyrene blev udsat for, herunder antallet af dyr, der blev anvendt, dyrearter og forsøgenes belastningsgrad, og c) faktorer, der kan medvirke til yderligere implementering af kravet om erstatning, begrænsning og forfinelse. Se artikel 39 i direktiv 2010/63/EU.
Tjenesteprojekt	Projekt vedrørende levering af en tjeneste til andre videnskabelige brugere med henblik på at udvikle og karakterisere genetisk ændrede dyrestammer, indtil de er etableret, og/eller opdrætte og bevare eksisterende skadelige genetisk ændrede dyrestammer med henblik på at forsyne videnskabelige forskningsgrupper.
Linje	Synonym med "dyrestamme"
Superovulation	Processen med at få et hundyr til at frigive flere æg end normal.
Undertrykt dyrestamme	Dyrestamme, hvor én genaktivitet er slukket (i modsætning til "induceret dyrestamme").
Halebiopsi/halekupering	En ældre metode til genotypebestemmelse af transgene dyr, som indebærer, at den distale del af dyrets hale skæres af.
TALENs	Transcription Activator-like Effector Nucleases (TALEN) er restriktionszymer, der kan konstrueres med henblik på at skære specifikke DNA-sekvenser
De tre R'er	Erstatning, begrænsning og forfinelse
Anvendelse, genanvendelse og fortsat anvendelse	— "Anvendelsen" af et dyr i et projekt strækker sig fra det tidspunkt, hvor forsøget (eller første forsøg/teknik i en serie) anvendes på dyret, til det tidspunkt, hvor observationerne eller indsamlingen af data (eller andre produkter) til et bestemt videnskabeligt formål (normalt et enkelt forsøg eller en enkelt test) er afsluttet. — Ved "genanvendelse" forstås den efterfølgende anvendelse af et dyr, der allerede har gennemført et forsøg (eller en række forsøg/teknikker) til et bestemt videnskabeligt formål. I henhold til artikel 16 er der tale om

	<p>genanvendelse, når det også er muligt at anvende et andet dyr, der ikke tidligere har medvirket i et forsøg. I artikel 16 fastsættes også de omstændigheder, hvorunder et dyr kan genanvendes.</p> <p>— "Forsat anvendelse" er et udtryk, der ikke er omfattet af direktivet, men kan bruges til at beskrive den situation, hvor den enkelte "anvendelse" af et dyr strækker sig over mere end ét projekt eller på tværs af forskellige forsøg inden for samme projekt. Det er forklaret nærmere i bilag III til afgørelse 2020/569/EU, del B.2.2.3. Denne ordning kan forenkle projektansøgninger og undgå unødige gentagelser. Forsat anvendelse er almindeligt ved genetisk ændrede dyr fra et avlsforsøg til et anvendelsesforsøg.</p>
Vasektomi	Kirurgisk indgreb for at sterilisere et dyr, hvor den spermatiske snor gennemskæres for at forhindre passage af sperm, og hvor testiklerne bevares.
Velfærdsvurdering	En omfattende velfærdsvurdering gør det muligt at identificere velfærdsproblemer. Den vil identificere behovet for specialiseret dyrehold og -pasning, og den kan medvirke til at skelne mellem skadelige og ikke-skadelige dyrestammer. En mere detaljeret definition kan findes i afsnit 5, del 2, i denne vejledning. Nærmere oplysninger om, hvordan man foretager velfærdsvurdering, findes i del 3 i denne vejledning.
Vildtype (kan forkortes som WT i forskningsdokumenter)	Et dyr, der ikke har undergået nogen genetisk ændring.
ZFN	Zinc Finger Nucleases (ZFN) er syntetiske proteiner, der anvendes til genmålretning.

SÅDAN KONTAKTER DU EU

Personligt

Der findes flere hundrede Europe Direct-informationscentre i hele EU. Find dit nærmeste center på: https://europa.eu/european-union/contact_da

Pr. telefon eller e-mail

Europe Direct er en tjeneste, der besvarer spørgsmål om EU. Kontakt Europe Direct:

- på gratisnummer: 00 800 6 7 8 9 10 11 (visse operatører tager betaling for disse opkald)
- på følgende nummer: +32 22999696 eller
- pr. e-mail: https://europa.eu/european-union/contact_da

SÅDAN FINDER DU OPLYSNINGER OM EU

Online

Oplysninger om EU er tilgængelige på alle EU's officielle sprog på Europawebstedet: https://europa.eu/european-union/index_da

EU-publikationer

Du kan downloade eller bestille EU-publikationer gratis eller mod betaling på: <https://op.europa.eu/da/publications>. Du kan bestille flere eksemplarer af de gratis publikationer ved at kontakte Europe Direct eller dit lokale informationscenter (se https://europa.eu/european-union/contact_da).

EU-ret og relaterede dokumenter

Du kan nemt få adgang til EU's juridiske oplysninger (herunder al EU-ret siden 1952) på alle officielle EU-sprog på EUR-Lex: <http://eur-lex.europa.eu>

Åbne data fra EU

EU's portal for åbne data (<http://data.europa.eu/euodp/da>) giver adgang til datasæt fra EU. Dataene kan downloades og genanvendes gratis til både kommercielle og ikkekommercielle formål.



Den Europæiske Unions
Publikationskontor