

Praktisk veiledning til søknad om dyreforsøk i FOTS.

Denne veiledning representerer KPM sin erfaring med gode/dårlige søknader og tips om hva som forventes fra Mattilsynets saksbehandlere. Veiledningen er inndelt i samme avsnitt (A-I) og underpunkter (1-) som den elektroniske versjon av FOTS.

Person med særskilt kontrollansvar (PMSK) utfører lokal vurdering. Skjema som benyttes av PMSK for lokal evaluering og tilbakemelding til forsøksansvarlig er inkludert i slutten av dette dokument. Ved tilbakemelding vedrørende mangler med bokstav og tall til denne veilednings avsnitt og underpunkter.

NB. I forbindelse med fakturering av gebyrer forutsetter MT at den enkelte bruker har oppdatert sin FOTS brukerprofil med fødselsdato. Søknader blokkeres for innsending dersom fødselsdato til ansvarlig søker ikke er registrert i FOTS.

Søknad om forsøk i FOTS, nye forsøk

A Generelle opplysninger

1	Forsøkets arbeidstittel:
2	Forsøkssammendrag: <i>Forsøkssammendraget vil bli publisert og bør <u>ikke</u> inneholde informasjon som ønskes unntatt offentlig innsyn. Bruk almen språkdrakt for generell omtale av forsøket. Sammendraget skal beskrive:</i> <i>I. Forsøkets formål</i> <i>II. Forventede skadevirkninger på dyrene</i> <i>III. Forventet vitenskapelige eller samfunnsmessig nytteverdi</i> <i>IV. Antall dyr og dyreart</i> <i>V. Hvordan kravene til 3R skal etterleves</i>
3	Virksomhet: <i>Ikke noe reelt valg. Kombinasjonen av brukernavn og passord avgjør avdelingen som søker koples til.</i>
4	Type søknad: <i>Pilotforsøk / Nytt forsøk / Videreføring/endring</i>
5	Feltforsøk, inkl. lokalisering og begrunnelse: <i>Forsøk utenfor godkjent avdeling. Ikke aktuelt ved OUS</i>
6	Blokksøknad: <i>Bare aktuelt ved påbudte krav til produksjons- eller diagnoseformål etter etablerte metoder. Ikke relevant for forskning, jvf Forskrift om bruk av dyr i forsøk § 6, 5. ledd.</i>
7	Belastningsgrad og begrunnelse: <i>Terminale / Lett belastende / Moderat belastende / Betydelig belastende forsøk.</i> <i>Søker skal prospektivt evaluere og klassifisere forsøkene etter grad og varighet av smerte, frykt, varig skade eller annen belastning. Individuell kumulativ belastning, typen manipulasjon/håndtering og/eller manglende muligheter for uttrykk av naturlig atferd (inkl restriksjoner i standarden av oppstalling, hold og stell) skal inngå i vurderingen. Bemerk at "belastningsgrad" er et bevisst valgt begrep i forskriften, som omfatter mer enn bare smerte i klassisk fysiologisk forstand. Bemerk at forsøk som påfører dyr <u>langvarig alvorlig</u> smerte, frykt eller annen belastning, som ikke kan lindres, er forbudt (§ 13).</i> <i>Forsøk klassifiseres i følgende 4 kategorier: Terminale, Lett belastende, Moderat belastende, Betydelig belastende forsøk. Se Forskrift om bruk av dyr i forsøk Vedlegg B, hvor eksempler på forsøk med angitte belastningsgrader er angitt. Forsøksdyrforskriften definerer belastningsgraden slik:</i> <i>I. Terminale forsøk: Forsøk gjennomføres fra innledning av anestesi og frem til avliving</i>

<p><i>utelukkende under generell anestesi.</i></p> <p>II. <i>Lett belastende forsøk: Forsøk som medfører at dyrene sannsynligvis vil oppleve a) kortvarig mild smerte, frykt eller annen belastning, eller b) <u>ingen vesentlig svekkelse</u> av dyrenes velvære eller allmenntilstand.</i></p> <p>III. <i>Moderat belastende forsøk: Forsøk som medfører at dyrene sannsynligvis vil oppleve a) <u>kortvarig moderat</u> smerte, frykt eller annen belastning, b) <u>langvarig mild</u> smerte, frykt eller annen belastning, eller c) sannsynligvis forårsaker <u>moderat svekkelse</u> av dyrenes velvære eller allmenntilstand.</i></p> <p>IV. <i>Betydelig belastende forsøk: Forsøk som medfører at dyrene sannsynligvis vil oppleve a) <u>alvorlig</u> smerte, frykt eller annen belastning, b) <u>langvarig moderat</u> smerte, frykt eller annen belastning, eller c) sannsynligvis forårsaker <u>alvorlig svekkelse</u> av dyrenes velvære eller allmenntilstand.</i></p> <p><i>Det bemerkes at mange tidligere FOTS-søknader har angitt urealistiske vurdering av varighet og styrke av smerte/ubehag. Søker anbefales å legge realistiske vurderinger til grunn, om nødvendig søke råd hos PMSK.</i></p>
<p>8 Tidligere erfaring med tilsvarende forsøk: <i>Nei/Ja. Her er det både relevant og anbefalt at søker legger kompetansen til hele gruppen av aktivt deltakende medarbeidere og forsøksansvarlig til grunn for svaret</i></p>
<p>9 Forskingen er finansiert av: <i>Den Norske Kreftforening/ EU/EØS-midler/ Forskningsrådet/På oppdrag fra offentlig etat/På oppdrag fra privat bedrift/ Annen finansieringskilde. Det ses fra tid til annen at søker "lener" seg veldig på tyngden av finansieringskilden og at søknader med finansiering fra tunge og viktige kilder er tilsvarende kortfattet/inkomplett. Finansiering fra EU og/eller Forskningsrådet er opplagt en viktig indikator på prosjektets relevans. Støtte fra disse institusjoner representerer imidlertid hverken en vurdering eller godkjenning av konkrete dyreforsøk. Konklusjon; det stilles samme kvalitetskrav til alle søknader, uansett finansieringskilde.</i></p>
<p>10 Planlagt start- og sluttdatoer: <i>Det anbefales å søke om rikelig tidsperiode –ting tar tid, prosjektets løpetid har ingen etisk dimensjon og alle søknader (inkl søknad om forlengelse) pålegges gebyr av MT. Søknader kan omsøkes for inntil 4 år. Planlagt startdato bør ikke være for søknaden sendes inn, det kan gi saksbehandler inntrykk av at prosjektet pågår.</i></p>
<p>11 Søkerens ref. nr: <i>Både OUS og UiO har elektroniske bestillingssystemer og sentrale fakturamottak. Faktura fra leverandører må anføres et bestillingsnr etablert i aktuelt bestillingssystem. Uten bestillingsnr vil faktura bli avvist av sentralt fakturamottak. MT sitt gebyr kan svinge, så det anbefales å anføre en pris på kr 1,- i bestillingssystemet. Mattilsynet er registrert som leverandør i iProc (søkes på fritekst). Søker anbefales å skrive følgende i feltet for søkerens ref.nr: "Faktura vedrørende MT gebyr merkes med bestillingsnr XXXXX". Bestillingsnr skal også inkluderes i søknad om mindre endring. Søker anbefales å anføre bestillingsnr i feltet " Beskrivelse av ønskede endringer (endring av metoder, grupper etc.)" Betaling av gebyrer til MT for brukernes søknader og involverte praktiske rutiner er en sak mellom søker og MT. Dette er KPM uvedkommende!</i></p>
<p>12 Fakturaadresse: <i>Fakturaadresse til det prosjekt som skal betale MT gebyr. Husk å ta ut bestillingsnr om faktura går til sentralt fakturamottak.</i></p>

B Offentlighet

Eventuelle produktsensitive detaljer er hverken påkrevd eller relevant i søknaden (gi heller informasjon om typen/klassen av testsubstans). Om det søkes unntak for offentlighet må det spesifiseres hvilke deler av søknaden det gjelder – hele søknad kan ikke unntas for offentlig innsyn.

1	Inneholder søknaden opplysninger som ønskes unntatt fra offentlighet? <i>Nei/ Ja</i>
2	Hvis ja, angi relevante lover og paragrafer (f. eks. Offentlighetsloven, § 13, 1. avsnitt og Forvaltningsloven, § 13, 1. avsnitt, 2. punkt): <i>Kopier inn anførte lover og paragrafer, hvis relevant</i>
3	Hvis ja, beskriv hvilke opplysninger som ønskes unntatt fra offentlighet? <i>Husk at saksbehandlere sjeldent har behov for produktsensitive detaljer. Opplysninger om typen/klassen av testsubstans vil oftest være tilstrekkelig. Om det søkes unntak for offentlighet må det spesifiseres hvilke deler av søknaden det gjelder – hele søknad kan ikke forventes unntatt for offentlig innsyn. MT vil ikke ta stilling til søkers anmodning før evt henvendelse om innsynsret, i hvilket tilfelle MT vil konferere med søker.</i>

C Søker og medarbeidere

Alle som planlegger eller utfører forsøket registreres her, jf. forsøksdyrforskriften §7, 2. ledd. Forskriftene forutsetter at alle som planlegger, utfører og medvirker i dyreforsøk har tilstrekkelig utdanning og praksis innen aktuelle fagfelt og dyreart. Regelverket om og klassifiseringen av kurs ble endret per 1. juli 2015, da utdanningskravene til EU-direktivet (2010/63/EU) ble innført. Tidligere FELASA kategori C kurs tilbudt i Norge tilsvarer en kombinasjon av dagens kategori B og A. Tidligere FELASA kategori B kurs tilbudt i Norge tilsvarer dagens kategori A.

Krav til forsøksdyrkurs

<i>Dato forsøksdyrkurs</i>	<i>Før 1. juli, 2015</i>	<i>Etter 1. juli, 2015</i>
<i>Ansvarlig søker og medarbeidere</i>	<i>Kategori C</i>	<i>Kategori B. + Kategori A ved aktiv involvering/utførelse av forsøk</i>
<i>Participant</i>	<i>Kategori B</i>	<i>Kategori A</i>

Alle aktuelle personer som skal utføre praktiske eller eksperimentelle prosedyrer med dyrene må derfor inkluderes i søknaden som medarbeidere og skal være registrert med relevant kurs. Ta heller med for mange enn for få medarbeidere, slik at søknaden reflekterer virkeligheten. Bare personer som har dokumentert kategori C/B eller B/A kompetanse (gamle/nye regler) kan anføres som medarbeidere i en FOTS-søknad.

For registrering i FOTS som ansvarlig søker/medarbeider må følgende informasjon sendes per e-post – 1 e-post – til PMSK: Navn, fødselsdato (dd.mm.yyyy), tlfnr, mailadresse, utdanning og pdf-kopi av forsøksdyrkursbevis samt attestasjon av praksis. NB. Kursbevis utstedt før 1. juli 2015 skal suppleres med signert skjema for lesing av nye forskrift (se side 11 av denne veiledning). Ved usikkerhet om innhold og status av forsøksdyrkurs kan nærmere dokumentasjon avkreves.

Personer som håndterer dyrekadaver eller organer etter avlaving og/eller personer som utelukkende styrer imaging-utstyr eller på annen måte assisterer med datafangst/-håndtering, uten å håndtere levende dyr, er ikke for medarbeidere å regne i FOTS-sammenheng.

D Bakgrunn og hensikt

1 Gi en kort presentasjon av bakgrunn og hensikt med forsøket (maksimalt 500 ord), i en allment tilgjengelig språkform. Angi eventuell hypotese som skal testes. Angi særskilt hvis spesielle lovbestemmelser/krav fra offentlige myndigheter krever at forsøket skal utføres: *Prosjekter i tidlig fase vil oftest være rent deskriptive og/eller eksplorerende, med få eller ingen klare hypoteser. Dette er naturlig og OK. Samtidig forventes søknader om videreføring av prosjekter å inkludere en eller flere hypoteser som begrunner og setter forsøkets praktiske gjennomføring i kontekst. Ved videreføring er det også relevant å anføre oppnådde resultater og tolkninger, spesielt i den grad dette begrunner behov for og design av videre forsøk. Det er viktig å inkludere referanser hvor relevant, og at disse legges til søknaden som elektroniske vedlegg.*

E Forsøksdyr

1	Dyreart: <i>Aktuell dyreart finnes i listen. Forutsatt at a) de fenotypiske forandringer er sammenlignelige (e.g. ingen klinisk erkjenbare fenotypiske forandringer, eller fenotypiske forandringer innen samme organsystem/fysiologiske funksjon), og b) kategorien av belastningsgrad som skyldes den genetiske modifisering og c) evt tiltak/behandling er identiske, kan <u>flere</u> forskjellige GM linjer beskrives på samme side i en FOTS-id. De aktuelle linjer anføres under Linje/stamme. Dersom kliniske uttrykk av fenotypiske forandringer ikke er sammenlignelige, tiltak/behandling, og/eller kategorien av belastningsgrad er forskjellig skal forskjellige GM linjer beskrives på separate sider i en FOTS-id. Bemerk at 1) H-direktoratets godkjenning av KPM lokaler for innesluttet bruk av GM dyr forutsetter at melding om innesluttet bruk til H-dir er vedlagt <u>hver eneste</u> FOTS-id hvor GM dyr benyttes, og 2) H-dir pålegger PMSK å sikre dette før søknader sendes til MT. Bemerk videre at en melding om innesluttet bruk av GM dyr kan omfatte flere GM linjer, og at GMO-meldinger for en eller flere linjer selvsagt kan gjenbrukes i flere FOTS-id, så lenge meldingens beskrivelse av lokaliteten for den innesluttete bruken og ansvarshavende for lokalene i fht GMO-forskriften er korrekt.</i>
2	Linje/Stamme: <i>Relevant og entydig betegnelse for aktuelle linjer/stammer anføres.</i>
3	Kjønn: <i>Begge/ Hann/ Hunn</i>
4	Antall dyr: <i>Om flere GM linjer er anført skal det totale antall dyr reflektere alle anførte linjer/stammer på den aktuelle side. Det total antall dyr må samsvare med beregning av antall dyr, inkludert et evt ekstra antall dyr utover det beregnede antall (se Beregning av antall dyr).</i>
5	Vekt ved oppstart og avslutning: <i>Dyrenes alder/vekt må være relevant i fht de påtenkte prosedyrer</i>
6	Alder: <i>Dyrenes alder/vekt må være relevant i fht de påtenkte prosedyrer</i>
7	Antall dyr ved gjenbruk (jf. § 17)/Gjenbruk er ikke relevant: <i>Bemerk at forskriftens tekst er endret betydelig i fht tidligere. Hovedreglen er at gjenbruk skal være spesielt begrunnet. Bemerk at en søknad om forsøk som omfatter flere <u>planlagte</u> prosedyrer på samme dyr IKKE er gjenbruk.</i>
8	Erfaring med denne dyreart: <i>Nei/ Ja. Her er det både relevant og anbefalt at søker legger kompetansen til hele gruppen av <u>aktivt</u> deltagende medarbeidere og forsøksansvarlig til grunn for svaret.</i>
9	Beskriv fordeling av antall dyr i forhold til kjønn, vekt og alder: <i>Sjeldent relevant å anføre detaljer</i>
10	Varighet for det enkelte dyr Oppgi den forventede varighet av HELE forsøket for det enkelte dyr i dager, timer, minutter (f. eks. 5, 0, 0): <i>Her skal <u>maksimal</u> varighet av forsøket for enkeltdyr beskrives – ikke gjennomsnitt, antakelser eller varigheten av f.eks bare det kirurgiske inngreb. Denne info er veldig viktig reel informasjon for vurdering av forsøket, både før og etter godkjenning.</i>
11	Dyr med en avvikende fenotype: <i>Har dyrene arvelig sykdom/lidelse som kan påvirke deres velferd (eksempler: diabetes, autoimmun sykdom, økt forekomst av tumor, lidelser i bevegelsesapparatet,</i>

<p>tanndefekter m.m.)?/Ikke relevant: <i>Alle linjer av dyr med kjente arvelige lidelser, inkludert dyr med genetiske betingende lidelser som ikke omfattes av GMO-forskriften, skal vurderes her. I mange tilfeller har genetiske modifiseringer ingen kjente eller få/ingen klinisk erkjenbare fenotypisk uttrykk. Dette er viktig informasjon å få med i søknaden. Dersom de kliniske effekter av avvikende fenotype er avhengig av dyrets alder skal typisk progresjon av avvikende fenotype og maksimal tidsforløp for den enkelte linje/stamme anføres.</i></p>
<p>12 Hvilke tiltak/behandling skal iverksettes for å sikre velferden for dyr med arvelig/medfødt sykdom/lidelse nevnt over, og når regner du med at det blir nødvendig?/Ikke relevant: <i>Tiltak kan spenne fra endret fôr, endret overvåkingsrutiner til avlving. Dersom den kliniske effekten av avvikende fenotype er avhengig av dyrets alder skal det anføres hvilken alder dyrene har når de påtenkes benyttet og/eller alder der tiltak settes i verk.</i></p>
<p>13 Sedasjon, analgesi og anestesi. Angi medikament (produktnavn og generisk navn), dose og evt. vedlikeholdsdose, administrasjonsmåte og tidspunkt(er) og evt. administrasjonsperiode: <i>Anestesi og analgesi må beskrives i fritext mht handelsnavn og virkestoff, konsentrasjon, dose (mg/kg eller tilsvarende), administrasjonsvei, doseringsfrekvens og -periode (analgesi). Ved bruk av blandinger av flere anestesimidler må blandingen og/eller konsentrasjonen av innholdsstoffene og dosen (ml/kg) beskrives. Det eksisterer mange forskjellige lokale varianter av anestesiblandinger (e.g. minst 3 forskjellige blandinger av "Zoletilmix" er kjent). Ikke anfør lokale kallenavn på blandinger uten en nærmere forklaring på hva dette er. Kontroller at anestesimetode og -doser samsvarer med ditto tekst i Metodebeskrivelse. Det bemerkes at Anestesi og smertebehandling er blant de hyppigst forekommende mangler. Søker står seg ved å inkludere en komplett og helhetlig beskrivelse.</i></p>
<p>14 Det vil bli benyttet legemiddel/-er som helt eller delvis hindrer dyret i å gi uttrykk for smerte, f. eks. neuromuskulære blokkere: <i>Ja/Nei</i> Hvis ja; Gi en nærmere beskrivelse av bedøvelsen eller smertebehandlingen som skal benyttes i forbindelse med bruk av slike midler: <i>"Dyret skal ikke gis legemidler som helt eller delvis hindrer det i å gi uttrykk for smerte, uten at det samtidig får egnet bedøvelse eller annen smertebehandling. Det skal framlegges vitenskapelig dokumentasjon med nærmere opplysninger om bedøvelsen eller smertebehandlingen" (utdrag fra forskriften § 14).</i></p>
<p>15 Forsøket innebærer smerte, men analgesi må unnlates: <i>Nei/Ja</i></p>
<p>16 Begrunnelse for at analgesi unnlates: <i>Dyr som kan få smerter når bedøvelsen har opphørt, skal behandles med forebyggende (pre-emptivt) og postoperative smertestillende midler, eller annen egnet smertebehandling. Dette gjelder ikke hvis det kan begrunnes vitenskapelig at smertebehandling er uforenlig med forsøkets formål (jf Forsøksdyrforskriftens § 14, 4. ledd, og Vedlegg B, 3f). Dette valget vil påvirke belastningsgraden</i></p>
<p>17 Begrunnelse for valg av dyremodell: <i>jf. Forsøksdyrforskriftens Vedlegg A1 - dyreart, linje, kjønn, alder, spesielle egenskaper, genmodifikasjoner.</i></p>

F Beregning av antall dyr

<p>1 Gi en begrunnelse for antall forsøksdyr. Ved usikkerhet om populasjonsstørrelse skal det gjennomføres pilotforsøk, jf. Forsøksdyrforskriftens § 6, 2. ledd. Søk hjelp hos statistiker dersom du er i tvil. <i>Begrunnelse og/eller prospektiv beregning av antall dyr er veldig ofte mangelfullt eller fraværende. Beskrivelse av de statistiske metoder som påtenkes benyttet til analyse av de oppnådde resultater er en misforståelse – beregning av antall dyr skal være en prospektiv analyse. Forsinkelser må forventes dersom forskriftens krav om begrunnelse ikke etterlevs. Hvis det ikke er tilstrekkelige data tilgjengelig for statistisk analyse (f.eks fra pilotforsøk) bør et velfundert estimat ligge til grunn for hvor mange dyr som vil bli brukt i forsøket. Er det tidligere gjort (pilot)forsøk med samme eller tilsvarende modell</i></p>
--

forventes denne informasjon å bli brukt i beregning/argumentasjon for antallet dyr som det ansøkes om i senere forsøk.

I søknader om avl av dyr vil antallet dyr av gode grunner være vanskelig å beregne med noen grad av nøyaktighet. Kjent informasjon om fertiliteten til de aktuelle stammene, genetikken som bestemmer antallet avkom av ønsket genotype og antallet avkom som trengs for forsøk/analyse bør som minimum legges til grunn. Utover dette er det naturlig at antallet dyr i avlssøknader blir for et estimat å regne. Dette er avvikende fra søknader om bruk av dyrene i in vivo forsøk, hvor konvensjonell beregning av antall dyr forventes med en høyere grad av presisjon. NB! Av formelle grunner kan antallet dyr som benyttes ikke overskride det ansøkte antall, så estimat betyr ikke at tillatelsen er "open end".

I visse typer forsøk (e.g. kirurgiske inngrep) er det forventet at en del dyr og data fra disse ikke vil tilfredsstille definerte inklusjonskriterier etter det operative inngrep. Et vist ekstra antall dyr, utover det beregnede antall, er derfor realistisk og akseptabelt å søke om. MEN, skriv vurderingene som ligger til grunn for disse ekstra dyrene eksplisitt under beregning. Ikke beregn bruk av 100 dyr og søk om 130 dyr, uten noen nærmere forklaring på det økte antall dyr.

2 Gi en oversikt over samtlige forsøksgrupper og gruppestørrelser. Legg gjerne ved en tabell som vedlegg til søknaden
Bemerk at tabeller eller tabellignende oppsett av informasjon direkte i FOTS blir uleselig rot i en utskrift. Inkluder gjerne tabeller, men sett dem opp i Word eller Excell og legg dem inn som vedlegg.

3 Hvilken metode er brukt for prospektiv beregning av antall dyr? Power analyse/Ressurslikning/Annen metode/Ikke aktuelt

4 Hvis "Power analyse"/"Ressurslikning": Hvilke input er lagt inn?
Hvis "Annen metode": Gi en detaljert beskrivelse av den metoden som er benyttet.
Hvis "Ikke aktuelt": Beskriv hvorfor statistiske metoder ikke kan benyttes.
Det er ikke tilstrekkelig å bare krysse av for Power analyse eller Ressurslikning. Dette er ikke "magic buttons" som fritar søker for forskriftens krav til beregning av antall dyr. Dersom Power analyse, Ressurslikning eller lignende prospektiv metode er brukt må input-parametre og begrunnelse for valg av nivå av de enkelte input-parametre inkluderes.
Bemerk at planer for retrospektive analyse av oppnådde forsøksresultater er aldeles uten relevans her!

G Alternativer/3R

1 Erstatning ("replacement"): Hvorfor kan man ikke oppnå forsøkets hensikt uten å benytte levende dyr? Hvilke alternativer er vurdert og hvorfor er de forkastet?
I mange tilfeller er alternativer opplagt ikke tilgjengelige eller relevante. Likevel holder det ikke å bare skrive "Ikke relevant". I noen tilfeller er alternative formelt sett tilgjengelige (men oftest ikke relevante). Husk at alternativene må presenteres og beskrives mest mulig objektivt og utfyllende, slik at saksbehandlere reelt sett kan vurdere relevansen. Det er ikke tilstrekkelig at søker utelukkende presenterer sine konklusjoner om relevansen av alternativer. Klage på godkjenning av forsøk, hvor søker presenterte konklusjoner og ingen objektive detaljer om alternativene, har tidligere fått medhold hos MT med ovenstående begrunnelse.

2 Hvilke databaser ble det søkt i og hvilke søkeord ble benyttet for å finne alternativer?

3 Reduksjon ("reduction"): Når bruk av dyr er unngåelig: Hvilke tiltak, steg og forholdsregler har du brukt for å minimalisere antall dyr og fremdeles oppnå valide vitenskapelige resultater? Viktigste tiltak for å oppnå dette er fornuftig og transparent beregning av antall dyr. Kristisk vurdering av hvordan og når benyttes kontrollgrupper kan også være relevant. Husk at forskriftens krav inkluderer at antallet dyr skal være tilstrekkelig til å gi valide vitenskapelige resultater – ikke bare minst mulig.

4 Raffinering ("refinement"): Når bruk av dyr er unngåelig: Hvilke forbedringer av stell og prosedyrer er gjort for å minimalisere smerte, lidelse, ubehag og varig skade og for å øke dyrevelferden i forhold til tidligere lignende forsøk? (Stikkord: anestesi, analgesi, endepunkter, miljøberikelse,

operasjonsteknikk, prøvetakningsteknikk osv).

Ved tidligere erfaring fra (pilot)forsøk eller litteratur med samme eller lignende dyremodell forventes det at erfaringer som kan medføre reduction og refinement beskrives, og at denne erfaring legges til grunn for input i beregning av antall dyr..

H Metodebeskrivelse

Viktigste regel for gode forsøksdyrsøknader og vel gjennomførte dyreforsøk er egentlig simpel, men også krevende: *Skriv hva du gjør, gjør hva du skriver*. Beskrivelsen skal være av en slik art at MT kan gjøre en reel vurdering av forsøkets tekniske gjennomføring, hvordan dette forventes å påvirke dyrene og forsøksresultatene og hvordan studien vil adressere de skisserte vitenskapelige formål. Den tekniske gjennomføring av forsøket skal beskrives i en utfyllende og klar tekst, slik at navngitte personer ved OUS objektivt kan vurdere hvordan forsøkets praktiske gjennomføring samsvarer med søknaden. Det anbefales å skrive en sammenhengende logisk tekst som beskriver alle prosjektets planlagte prosedyrer i kronologisk rekkefølge i et av feltene under, frem for slavisk oppsplitting av teksten i fht de anførte svarfelder i FOTS. Det siste kan ofte vanskeliggjøre et helhetlig overblikk.

1 Forberedelsen av dyrene før inngrep: *Eventuell trening/forberedelse av dyr før start av forsøk. Eventuelt bruk av metabolismebur eller annet utstyr som fysisk begrenser dyrens frihet og forutsetter en ikke naturlig fysisk aktivitet (e.g. løping på tredemølle), og trening av dyrene til opphold i disse bur/tilvenning til aktiviteten skal beskrives. Inngrep er altså mer enn et kirurgisk inngrep.*

2 Beskriv evt. innkjøp, transport, karantene/akklimering, oppstalling, miljøberikelse, fôringsregime, merking/uttak av biopsi, veiing, osv:
Metode for ID-merking og uttak av biopsi må alltid beskrives, også selv om det er tradisjonell øremerking. Bemerk at KPM har en egen retningslinje for biopsi og ID-merking av mus. En metode for uttak av biopsi, som samtidig medfører ID-merking, skal være den foretrukne. Vær oppmerksom på at dyr ikke bør omfordeles mellom bur etter akklimatisering. Den innledende fordeling av dyr og antall dyr per bur i fht gruppestørrelse er derfor viktig å gjøre rett fra start.

3 Hvilke inngrep (kirurgi, administrasjon av teststoff, fysiske behandlinger m.m.) skal gjøres på dyret under selve forsøket? Legg evt. ved protokoller, tidslinjer eller lignende som vedlegg til søknaden.

- *Husk å anføre ALLE de testsubstanser og produkter som dyrene skal injiseres med. Dosering av testsubstanser som ikke er beskrevet i en godkjent FOTS-id representerer et klart avvik i fht både OUS og MT regelverk. Doser (mg/kg) er alltid relevant, men injeksjonsvolumen og doseringsrute er like viktig og ofte uteglemt informasjon.*
- *Bruk av (gjentatt) fysisk fengsling eller bedøvelse ved prøveuttak/injeksjon/annen prosedyre, omfang og fengslingstid (per gang og totalt)? Forskriften krever anestesi også ved "mindre belastende prosedyrer", med mindre bedøvelsen medfører større belastning enn selve prosedyren, eller det er vitenskapelige grunner til å ikke benytte anestesi. Fysisk fengsling medfører betydelig stress hos gnagere og er i mange tilfeller mer stressende enn en kort og rask utført prosedyre. Bare kortvarige rutinemessige prosedyrer kan derfor gjøres under fysisk fengsling alene. De fysiologiske effektene av å indusere anestesi, inkludert fysisk håndtering/fengsling i forbindelse med anestesi induksjon, er imidlertid ikke ubetydelige. Bruk av anestesi skal derfor vurderes nøye, og enkle og lite invasive prosedyrer, som med rett trening kan utføres rask og effektivt, skal ikke utføres ved bruk av anestesi*
- *Selv om anestesi er beskrevet under Forsøksdyr kan det være fremmede for en helhetlig forståelse å beskrive metode og timing av anestesen i kontekst med de eksperimentelle prosedyrer. Dette spesielt for å få frem anestesi, smertebehandling, observasjonstid etter anestesi/operative inngrep og understøttende tiltak (varme, væske, annet). Husk å kontrollere at anestesimetode og -doser i Metodebeskrivelse og under Forsøksdyr stemmer overens. Anestesi og smertebehandling er sentrale*

<p>tema for vurdering av cost-benefit analyse og belastningsgrad, og et av de tema hvor det oftest stilles spørsmål fra saksbehandler. Søker står seg derfor ved å inkludere en helhetlig beskrivelse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Beskrivelse av forsøksgrupper. Inkluder egen tabell som gir oversikt over forsøksgruppene og hvorledes de karakteriseres mht. dosenivå, doseringsinterval, prøveinterval observasjonstid etc. Det er oftest ganske håpløst å få overblikk over forsøksgrupper om dette skrives som fritekst i søknaden. Oversikter som settes opp i tilnærmet tabell format i FOTS skjema blir uforståelig ved printing. Om forsøket inkluderer administrasjon av forskjellige testsubstanser og/eller dosenivåer bør dyr fra forskjellige forsøksgrupper <u>ikke</u> gå i samme bur.</i> • <i>Teknisk beskrivelse av</i> • <i>operative inngrep</i> • <i>injeksjoner</i> • <i>uttak av blodprøver, inkludert detaljer om blodprøvevolumen per prøve, antall prøver, prøvefrekvens og metode for uttak.</i> • <i>uttak av andre prøver enn blod (inkludert organer ved/etter avliving).</i> • <i>Ved søknader hvor kirurgiske inngrep eller injeksjoner står sentralt ses ofte at øvrige prosedyrer beskrives meget kortfattet eller bare kan oppfattes implisitt fra søknaden. Feltet i FOTS er tiltenkt ALLE inngrep og prosedyrer (e.g. atferdsforsøk, foringsforsøk), ikke bare kirurgi.</i> • <i>Detaljer om dosenivå (volumen og mengde aktiv substans) per dosering, antall doseringer, injeksjonsvei og injeksjonshastighet (ml/min ved iv injeksjon). Ved mulighet for toksiske/adverse reaksjoner på testsubstans skal forventede kliniske effekter av valgte doser beskrives.</i> • <i>Vedlegg kan supplere og utdype informasjon i selve søknaden, men skal ikke være et substitutt for å skrive en utfyllende og logisk søknadstekst:</i>
<p>4 Hvilke registreringer skal gjøres og hvilke prøver skal tas i løpet av forsøket? Her beskrives hvilke data som oppsamles. Informasjonen er viktig for å sette forsøkets gjennomføring i kontekst med formål.</p>
<p>5 Angi oppfølging og overvåking av dyrene under hele forsøket (før, under og etter aktuelle inngrep). Beskriv eventuelle forventede bivirkninger. En plan for oppfølging og overvåking av dyrene, som angir kritiske perioder og frekvens av overvåkingen, må inkluderes der dette er relevant. Bemerk at <u>hyppigere</u> overvåking enn 1 gang daglig kan være påkrevet i kritiske perioder av forsøket. Oppfølging er veldig ofte beskrevet meget kortfattet eller ikke. I moderat belastende forsøk <u>kan</u> et scoringsskjema med plan for oppfølging og tiltak være relevant å inkludere dersom vesentlig redusert almentilstand eller betydelig vekttap (over 15 %) <u>forventes</u>. I betydelig belastende forsøk <u>skal</u> et scoringsskjema med plan for oppfølging og tiltak inkluderes. Scoringsskjema må inneholde studierelevante kliniske parametre. Et generelt eksempel på scoreskjema er tilgjengelig på KPM nettside. Scoreskjema er <u>ikke</u> relevant å inkludere i søknader hvor vesentlig redusert almentilstand eller betydelig vekttap <u>ikke forventes</u> (i.e. <u>alle</u> terminale og let belastende forsøk, <u>noen</u> moderat belastende forsøk).</p>
<p>6 Angi avlivingsmetode og hvorfor denne metoden er valgt, jvf Forsøksdyrforskriftens § 16. Bemerk at avlivingsmetoder som avviker fra tillatte avlivingsmetoder i vedlegg C krever vitenskapelig begrunnelse. Ved bruk overdose anestesi, oppgi virkestoff og dosering. Bemerk at KCl ikke figurerer i Vedlegg C. Bemerk at Forsøksdyrforskriftens forutsetning om at dekapitering bare kan benyttes "hvis andre metoder ikke er mulige". Dette betyr i praksis at dekapitering som avlivingsmetode skal ha et vitenskapelig formål (e.g. høst av hjerne eller hjernestamme). Bemerk at Vedlegg C åpner for avliving av gnagere, kanin og nyfødt hund vha "Kraftig slag mot hodet", og avliving av kanin med "Elektrisk bedøving". Disse bisare muligheter, som må tilskrives europeisk samordning, vil <u>ikke</u> aksepteres som avlivingsmetode ved Oslo Universitetssykehus.</p>
<p>7 Dersom det planlegges bruk av annen avlivingsmetode enn de som er beskrevet i vedlegg C, beskriv og begrunn dette nærmere.</p>
<p>8 Angi kriterier for humane endepunkter (dvs. kriterier for å avbryte forsøket for det enkelte dyr/grupper av dyr fordi belastningen for dyret/dyrene er større enn det som er nødvendig for å oppnå formålet med forsøket).</p>

Humane endepunkter, dvs kliniske symptomer som indikerer alvorlig og unødvendig stor belastning og/eller snarlig forventet død, skal være pre-definerte og så konkrete som mulig. Lite detaljerte humane endepunkter ses veldig ofte. Et eksempel på et dårlig og meget subjektivt HE er "Dyrene avlives dersom de vurderes å lide i utrengsmål".

Humane endepunkter er også relevante for terminale forsøk (manglende evne til å holde dyret i stabil dybde kirurgisk anestesi) og avlssøknader (avvik fra normal klinisk presentasjon/fysiologi. Med mindre dyrene er fåtallige unike dyr skal toleransen for avvik være liten). "Ikke aktuelt" er altså ikke en opsjon for HE.

9 Hvilke tiltak vil bli aktuelt å iverksette hvis dyrene når humant endepunkt (f. eks. behandling av symptomer, redusere eksponering, avlivering)? *Terapi i form av analgesi, antibiotika eller avlivering er typiske tiltak. Dersom andre tiltak enn avlivering planlegges må dette kombineres med hyppigere overvåking. Overvåking i seg selv er en aktivitet, ikke et tiltak.*

I Vedlegg

GMO- og arbeidsmiljøforskriften og KPM sine GMO godkjenninger, legger til grunn at forsøksdyrsøknader og aktivitet *ikke* skal godkjennes før relevante meldinger og risikovurderinger er inkludert i søknaden. Kopi av Melding om innesluttet bruk av de aktuelle GM dyrelinjer og prosjektillegg vedrørende forsøkets HMS-aspekter må derfor alltid legges til søknaden som vedlegg. Søknader returneres til bruker for oppdatering dersom vedlegg mangler. Disse krav er uavhengige av Forsøksdyrforskriften.

Søknad om endring av godkjent forsøk i FOTS

Forsøk kan ikke endres uten ny godkjenning fra MT hvis endringen kan svekke dyrevelferden, jfr. Forsøksdyrforskriftens § 6. Dersom endringen vurderes å ikke svekke dyrevelferden skal endringen meldes, ikke omsøkes. FOTS har 2 muligheter; Søknad om små endringer og Melding om endring. Ved behov for endringer i pågående forsøk skal forsøksansvarlig beskrive endringen i enten Søknad om små endringer eller Melding om endring. I begge tilfeller skal Forsøksansvarlig 1) beskrive Formål og Hensikt med endringen, og 2) beskrive den ønskede endring og redegjøre hvordan endringen påvirker dyrevelferden. **HUSK å inkludere bestillingsnr.**

PMSK avgjør om endringen er meldepliktig eller søknadspliktig og registrerer sin avgjørelse i aktuell FOTS id. Forsøksansvarlig sender etterfølgende melding eller søknad om endring til MT via FOTS.

Veiledende vurdering av typiske endringer

Endring	Vurdering	Kommentar
Utvidelse av prosjekts løpetid	Søknad	Utvidelse av prosjektets løpetid tid har ingen negativ effekt på dyrevelferden. Endring av løpetiden for et tidligere godkjent prosjekt er imidlertid saksbehandling som bare MT har hjemmel og mulighet til å utføre, og endringen er derfor søknadspliktig. Bemerk at prosjektets løpetid og varigheten av forsøk for enkelt dyr er 2 forskjellige begrep som ikke må sammenblandes.
Utvidelse av antall dyr	Søknad	Utvidelse av antall dyr påvirker totalt sett dyrevelferden negativt.
Endret sammensetning av linjer, genotype innen samme dyreart. Uendret total antall dyr innen aktuell dyreart	Melding	Dersom den ønskede endring er en relativ endring mellom antallet dyr fra forskjellige linjer som benyttes og/eller introduksjon av nye linjer med/uten avvikende fenotype, og belastningskategorien ikke endres i fht det som var beskrevet i opprinnelig søknad.
	Søknad	Dersom den ønskede endring medfører bruk av flere dyr innen en høyere versus en lavere belastningskategori i fht opprinnelig søknad.
Endring av anestesi/analgesi	Oftest melding	Melding forutsetter at en endret anestesi og/eller analgesi har den samme kvalitative effekten på dyrevelferden som beskrevet i søknaden.
Inklusjon av ny medarbeider/ending av forsøksansvarlig	Melding	Forutsatt av medarbeider/forsøksansvarlig oppfylder forskriftens krav til kompetanse og utdanning, og er/bli registrert i FOTS. Forsøksansvarlig er ansvarlig for at nødvendig dokumentasjon leveres til PMSK.
Inklusjon av ny testsubstans	Varierer	Forventet effekt ved valgt dose versus ditto for allerede innvilgede testsubstanser legges til grunn. Melding er bare en mulighet om liknende testsubstanser var inkludert i original FOTS id og identitet og effekter av den nye testsubstans vurderes å være sammenlignelige med de tidligere godkjente testsubstanser

Ny forsøksdyrforskrift ble vedtatt med virkning fra 1/7-2015.

Alle brukere av KPM og PF som er eller ønsker å bli registrert som forsøksansvarlig eller medarbeider i FOTS, og som har gjennomført forsøksdyrkurs *FØR* 1/7-2015, skal dokumentere at de har lest den nye forskriften. Signert dokument skal returneres til KPM/PF som elektronisk PDF-kopi.

Undertegnede signerer hermed for å ha lest **Forskrift om bruk av dyr i forsøk** (FOR-2015-06-18-761)¹.

Navn i blokkbokstaver: _____

Dato

Signatur

The new provisions to the animal welfare act has been in effect since 1/7-2015.

All KPM and PF users that are or wants to be registered in FOTS as responsible applicant or participant, and have completed their lab animal course *BEFORE* 1/7-2015, must document the reading of the new provisions to the animal welfare act. The signed document must be returned to KPM/PF as an electronic PDF copy.

I, the undersigned, have read **Forskrift om bruk av dyr i forsøk** (FOR-2015-06-18-761)¹.

Name in capital letters: _____

Date

Signature

¹ Den nye forskrift er tilgjengelig på Lovdata.no (<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-06-18-761>).

The new provisions to the animal welfare act is available at Lovdata.no (<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-06-18-761>)

Lokal vurdering av forsøksdyrsøknader ved Oslo Universitetssykehus²

FOTS id: _____ Forsøksansvarlig: _____ Ny søknad Søknad om endring

Ved ny søknad:

A. Prosjektet er teknisk, praktisk og ressursmessig gjennomførbar ved forsøksdyravdeling :
 Ja Nei Kommentar: _____

B. Fakturaadresse er anført: Ja Nei **Bestillingsnr anført:** Ja Nei Ikke relevant

C. Søknaden inneholder nødvendige formelle opplysninger (Forsøksdyrforskriftens vedlegg A og B)
 (vurderingen representerer *ikke* en kontroll av relevans og/eller kvalitet ³):

Formelle opplysninger	Ja	Nei
Relevansen og berettigelsen av a) bruk av dyr, inkludert deres opprinnelse, anslåtte antall, art og livsstadier b) forsøkene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruk av metoder for å erstatte, redusere og forbedre bruken av dyr i forsøkene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Planlagt bruk av bedøvelse, smertestillende midler og andre former for smertelindring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiltak for å begrense, unngå og lindre enhver form for belastning for dyrene, fra fødsel til død, når det er relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruk av humane endepunkter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Forsøks- eller observasjonsstrategi, statistisk design for å minimalisere antallet dyr, smerte, frykt og annen belastning, der det er relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gjentatt bruk av dyr og den samlede virkning av dette på dyret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Den foreslåtte klassifiseringen av forsøkene etter forventet belastningsgrad, jf. vedlegg B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiltak for å unngå unødvendig gjentakelse av forsøk, når det er relevant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De forholdene som dyrene oppstalles, holdes og stelles under	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avlivingsmetoder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kompetanse hos de personene som deltar i forsøket	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kommentarer: _____

D. Den tekniske gjennomføring, forventede kliniske effekter og tiltak er beskrevet utfyllende og klart
 (vurderingen representerer *ikke* en kontroll av relevans og/eller kvalitet ²):

Aktivitet	Ja	Nei	Aktivitet	Ja	Nei
Humane endepunkter, inkl evt scoreskjema, og tiltak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Annen oppfølging og overvåking av negative effekter på dyrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tekniske prosedyrer, inkl metode og rute av injeksjoner/prøveuttak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Avvikende fenotype og kompensierende tiltak er beskrevet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Volumen og frekvens av injeksjoner og blodprøver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Varigheten av forsøket for det enkelte dyr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anestesimetode og -dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ID-merking og uttak av biopsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Analgesi, inkl frekvens og varighet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Metode for avlaving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Understøttende tiltak etter prosedyre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Kommentarer: _____

² Vurdering skjer i hht Prosedyre for forsøk med dyr ved Oslo Universitetssykehus HF, dokument-ID 83692

³ Med mindre det er anført kommentarer under pkt B og C representerer denne lokale vurdering *ikke* en vurdering av relevansen og kvaliteten av søknaden og søknadens opplysninger om: Forsøkssammendrag, Etisk vurdering og cost/benefit av prosjektet, Ønske om unntak fra offentlig innsyn, Anestesi og smertelindring, Valg av forsøksdyr, Belastningsgrad, Beregning av antall dyr, 3R, Metode og teknikk, Oppfølging og overvåking, Humane endepunkter, Avlivingsmetode.

Ved søknad om endring:

Den omsøkte endring vurderes å ha følgende effekt på dyrevelferden i det aktuelle forsøk:

- Ingen negativ effekt. Søker kan sende melding om endring til MT.
- Endringen medfører negativ effekt/må saksbehandles av MT. Søker må sende søknad om endring til MT.

Søknad om endring inkluderer informasjon om bestillingsnr: Ja Nei Ikke relevant

Dato søknad sendt: _____

Ansvarlig person ved avd KPM/PF: _____

Dato: _____⁴

Vurdering av søknaden i fht GMO- og arbeidsmiljøforskriften:

Informasjon	Ja	Nei	Ikke relevant
Melding om innesluttet bruk av GM dyr/GMO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prosjektillegg om HMS-aspekter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sikkerhetsdatablad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kommentarer: _____

Begge forskrifter og H-direktoratets godkjenninger av forsøksdyrlokalene for innesluttet bruk av GMO legger til grunn at forsøksdyrsøknader ikke skal godkjennes før relevante meldinger og risikovurderinger er inkludert i søknaden. KPM har ansvaret for at disse forskrifter overholdes, uavhengig av Forsøksdyrforskriften. Søknader returneres derfor til bruker for oppdatering dersom vedlegg mangler.

⁴ Denne lokale vurdering lastes opp som vedlegg til aktuell FOTS id, til informasjon for søker og MT. Vurderingen gjelder FOTS id sendt aktuell dato. Ved revisjon av søknaden kan vurderingene være uten relevans for endelig versjon av søknaden. Dette forutsettes avklart av MT ved versjonskontroll av aktuell FOTS id. Vurderingen er å betrakte som elektronisk signert av anførte ansvarlige person ved opplasting i FOTS.