

II

(Ikke-lovgivningsmæssige retsakter)

FORORDNINGER

KOMMISSIONENS GENNEMFØRELSESFORORDNING (EU) Nr. 503/2013

af 3. april 2013

om ansøgninger om tilladelse til genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1829/2003 og om ændring af Kommissionens forordning (EF) nr. 641/2004 og (EF) nr. 1981/2006

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

fødevarer og foderstoffer opfylder de betingelser, der er fastsat i samme forordning, for så vidt angår de foreslåede anvendelser af dem.

under henvisning til Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1829/2003 af 22. september 2003 om genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer⁽¹⁾, særlig artikel 5, stk. 7, artikel 11, stk. 5, artikel 17, stk. 7, og artikel 23, stk. 5,

(3) Af hensyn til sammenhængen i EU-lovgivningen bør visse definitioner, der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 178/2002 af 28. januar 2002 om generelle principper og krav i fødevarerlovgivningen, om oprettelse af Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet og om procedurer vedrørende fødevarsikkerhed⁽²⁾, også gælde i denne forordning.

efter høring af Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Ved forordning (EF) nr. 1829/2003 er der fastlagt EU-procedurer for godkendelse og overvågning af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, herunder bestemmelser om mærkning af sådanne fødevarer og foderstoffer. Nævnte forordning foreskriver, at der skal foretages en videnskabelig evaluering af de risici, som en genetisk modificeret fødevarer eller et genetisk modificeret foderstof kan indebære for menneskers og dyrs sundhed og i givet fald for miljøet. Den foreskriver ligeledes, at en genetisk modificeret fødevarer eller et genetisk modificeret foderstof ikke må vildlede forbrugeren eller brugeren og ikke må afvige fra den fødevarer eller det foderstof, som den/det er bestemt til at erstatte, i et sådant omfang, at de ved normal indtagelse vil være ernæringsmæssigt ufordelagtige for mennesker eller dyr.

(4) Ved Kommissionens forordning (EF) nr. 641/2004⁽³⁾ om gennemførelsesbestemmelser til forordning (EF) nr. 1829/2003 er der fastsat visse nærmere bestemmelser om ansøgninger om tilladelse, der indgives i henhold til forordning (EF) nr. 1829/2003. For at lette udarbejdelsen af ansøgninger og sikre, at de indeholder alle de oplysninger, der er nødvendige for at kunne vurdere dem, er det nødvendigt at fastsætte mere omfattende og systematiske regler for ansøgninger om tilladelse, som også bør være specifikke for de enkelte typer genetisk modificerede organismer (GMO'er), dvs. planter, dyr og mikroorganismer.

(2) Af forordning (EF) nr. 1829/2003 følger det navnlig, at ansøgninger om tilladelse på behørig vis og fyldestgørende skal dokumentere, at de genetisk modificerede

(5) Bestemmelserne i denne forordning bør kun omfatte ansøgninger vedrørende genetisk modificerede planter til fødevarer- eller foderbrug, fødevarer eller foder, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter, samt fødevarer og foderstoffer fremstillet af sådanne planter. Genetisk modificerede planter, med hvilke der er opbygget tilstrækkelig erfaring, udgør langt størstedelen af de nuværende ansøgninger.

⁽¹⁾ EUT L 268 af 18.10.2003, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 31 af 1.2.2002, s. 1.

⁽³⁾ EUT L 102 af 7.4.2004, s. 14.

- (6) Bestemmelserne i denne forordning bør omfatte generelle krav vedrørende udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger, nemlig krav om tilvejebringelse af generelle og videnskabelige oplysninger, herunder metoder til påvisning og identifikation, samt referencemateriale med henblik på at sikre, at ansøgningerne opfylder de betingelser, der er fastsat i artikel 5, 17 og 30 i forordning (EF) nr. 1829/2003.
- (7) Ansøgeren bør også tage hensyn til de videnskabelige oplysninger, der skal angives i ansøgningen vedrørende den miljømæssige risikovurdering af GMO'er eller fødevarer og foderstoffer, der indeholder eller består af GMO'er, jf. principperne for miljørisikovurdering i bilag II til direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF⁽¹⁾ samt de relevante retningslinjer, der er offentliggjort af Den Europæiske Fødevarer sikkerhedsautoritet (EFSA) i denne henseende.
- (8) Ud over de generelle krav vedrørende udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger bør der fastsættes særlige regler for at sikre, at de videnskabelige oplysninger, som ansøgningen skal indeholde, på behørig vis og fyldestgørende dokumenterer, at de genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer opfylder de krav, der er fastsat i forordning (EF) nr. 1829/2003, for så vidt angår de foreslåede anvendelser af dem.
- (9) Reglerne bør således omfatte krav om en række undersøgelser, der skal indgå i alle ansøgninger, samt om de testmetoder, der skal anvendes til udførelsen af sådanne undersøgelser, under hensyntagen til de relevante internationale standarder, såsom retningslinjerne fra Codex Alimentarius for vurdering af sikkerheden ved fødevarer afledt af genmodificerede planter («Codex Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants»⁽²⁾).
- (10) I overensstemmelse med EFSA's retningslinjer⁽³⁾ bør sikkerhedsvurderingen af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer omfatte undersøgelser vedrørende nye bestanddele, der er fremkommet ved den genetiske modifikation, molekylær karakterisering af den genetisk modificerede plante og sammenlignende analyse af den genetisk modificerede plantes sammensætning og fænotype i forhold til dens konventionelle modstykke. Afhængigt af den genetisk modificerede plantes karakteristika og af resultaterne af denne første række undersøgelser kan det ifølge EFSA's vejledning være nødvendigt at foretage yderligere undersøgelser. EFSA mener i den forbindelse, at et 90-dages fodringsforsøg, hvor gnavere fodres med hele fødevarer eller foderstoffer, trods forsøgets begrænsninger — og hvor omstændighederne berettiger det — er førstevalg som supplerende undersøgelse til afklaring af usikkerhedselementer, der måtte være konstateret i forbindelse med sikkerhedsvurderingen.
- (11) Det har imidlertid ikke været muligt med den fornødne nøjagtighed at fastlægge det usikkerhedsniveau, der ville nødvendiggøre fremlæggelse af 90-dages fodringsforsøg.
- Dertil kommer, at visse fødevarer- og fodervurderingsorganer i medlemsstaterne mener, at sådanne undersøgelser bør gennemføres for alle ansøgninger vedrørende genetisk modificerede planter, der indeholder én enkelt transformationsbegivenhed. Under hensyntagen til disse divergerende synspunkter og for at skabe øget tillid blandt forbrugerne bør sådanne undersøgelser derfor, indtil videre, være et krav for alle ansøgninger vedrørende genetisk modificerede planter med én enkelt transformationsbegivenhed og, hvor det er relevant, genetisk modificerede planter, der indeholder to eller flere kombinerede transformationsbegivenheder (stabledede transformationsbegivenheder (*stacked events*)).
- (12) Undersøgelser, der har til formål at dokumentere, at en genetisk modificeret fødevarer eller et genetisk modificeret foderstof opfylder kravene i forordning (EF) nr. 1829/2003, og som omfatter brug af laboratoriedyr, bør gennemføres i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU af 22. september 2010 om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål⁽⁴⁾, og bør begrænses til et minimum, samtidig med at de sikrer, at sikkerheden ved den genetisk modificerede fødevarer eller det genetisk modificerede foderstof dokumenteres på tilfredsstillende vis. Den aktuelle usikkerhed for så vidt angår behovet for og udformningen af 90-dages fodringsforsøg vil blive søgt fjernet ved hjælp af et omfattende forskningsprojekt inden for rammerne af arbejdsprogrammet for 2012 under tema 2, »Fødevarer, landbrug og fiskeri og bioteknologi«, under det syvende forskningsrammeprogram (RP7). Kravene vedrørende fodringsforsøg som led i GMO-risikovurderinger bør tages op til revision i lyset af resultaterne af dette projekt, som forventes at foreligge senest ved udgangen af 2015. Anden pålidelig videnskabelig viden, som måtte være til rådighed på det pågældende tidspunkt, bør også tages i betragtning.
- (13) Mens de regler, der er fastsat i denne forordning, bør gælde for alle ansøgninger vedrørende genetisk modificerede planter, vil arten af og behovet for de undersøgelser, der skal gennemføres for at vurdere karakteristikaene og sikkerheden ved genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer, der er genstand for en ansøgning, kunne variere alt efter arten af den pågældende genetiske modifikation af produktet. F.eks. forudsætter genetiske modifikationer, som kun har ubetydelig indvirkning på sammensætningen af en genetisk modificeret fødevarer eller et genetisk modificeret foderstof, eller højt forarbejdede produkter, som bevisligt er identiske med produkter fremstillet af deres konventionelle modstykker, andre undersøgelser end dem, der kræves for et produkt, der er fremkommet ved kompleks genetisk modifikation med det formål at ændre dets ernæringsmæssige karakteristika.
- (14) Kravene i denne forordning med hensyn til de undersøgelser, der skal indgå i en ansøgning om tilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 1829/2003, bør ikke være til hinder for, at EFSA, hvis det er relevant, anmoder ansøgeren om at afgive supplerende oplysninger til ansøgningen, i overensstemmelse med artikel 6, stk. 2, og artikel 18, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1829/2003.

⁽¹⁾ EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

⁽²⁾ Codex Alimentarius-Kommissionen, GL 45-2003.

⁽³⁾ EFSA Journal 2011; 9(5):2150.

⁽⁴⁾ EUT L 276 af 20.10.2010, s. 33.

- (15) For at sikre, at undersøgelserne er af høj kvalitet og underbygges af gennemsigtig dokumentation, er det vigtigt, at de udføres under anvendelse af passende kvalitetssikringssystemer, og der bør altid fremlægges rådata, og det bør være i et egnet elektronisk format. Toksikologiske undersøgelser bør gennemføres i overensstemmelse med de principper for kvalitetssikring, der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer⁽¹⁾. Hvis sådanne undersøgelser udføres uden for Unionen, bør de gennemføres i overensstemmelse med OECD's nyeste principper for god laboratoriepraksis (GLP). Andre undersøgelser end toksikologiske undersøgelser bør udføres i overensstemmelse med ISO- eller GLP-standarderne.
- (16) Det er også nødvendigt at fastsætte krav vedrørende fremlæggelse af supplerende oplysninger om sikkerheden ved den pågældende GMO og videnskabelig, peer-reviewed litteratur vedrørende de potentielle virkninger for sundheden og miljøet af de produkter, der er omfattet af ansøgningen.
- (17) Ved genetisk modifikation af planter og andre organismer anvendes der ofte markørgener for at gøre det lettere at udvælge og identificere genetisk modificerede celler, som indeholder interessegenet, der er indsat i værtsorganismens genom, blandt det store flertal af ikke-transformerede celler. Sådanne markørgener bør udvælges med omhu. Det er desuden nu muligt at udvikle GMO'er uden brug af antibiotikaresistens-markørgener. I lyset heraf og i overensstemmelse med artikel 4, stk. 2, i direktiv 2001/18/EF bør ansøgeren derfor sigte mod at udvikle GMO'er uden brug af antibiotikaresistens-markørgener.
- (18) Høsten af genetisk modificerede segregationsplanter (segregationsafgrøder) med stablede transformationsbegivenheder indeholder flere underkombinationer af transformationsbegivenheder. Desuden gør de nuværende kontrolprocedurer det ikke muligt at bestemme oprindelsen af kombinationer af transformationsbegivenheder. For at sikre, at tilladelserne stemmer overens med de produkter, hvis markedsføring er uundgåelig, og at kontrollerne lader sig gennemføre, bør ansøgningerne om genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer af segregationsafgrøder omfatte alle underkombinationer, som endnu ikke er tilladt, uafhængigt af deres oprindelse.
- (19) I henhold til forordning (EF) nr. 1829/2003 skal ansøgeren kun fremlægge et forslag til overvågning efter markedsføringen af anvendelsen af den genetisk modificerede fødevarer eller det genetisk modificerede foderstof, hvis det er relevant. Det er derfor nødvendigt at fastsætte de betingelser, hvorunder et sådant forslag, i overensstemmelse med resultatet af risikovurderingen, skal ledsage ansøgningen. Overvågning efter markedsføringen bør kun overvejes i tilfælde, hvor det — til trods for at sikkerheden ved genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer er blevet dokumenteret — er hensigtsmæssigt at få bekræftet det forventede forbrug, overholdelsen af de relevante anvendelsesbetingelser eller konstaterede virkninger. Dette er f.eks. tilfældet, når den genetisk modificerede fødevarer eller det genetisk modificerede foderstofs ernæringsmæssige sammensætning er ændret, når dens/dets næringsværdi afviger fra værdien af den konventionelle fødevarer eller det konventionelle foderstof, som den vil skulle erstatte, eller når der er sandsynlighed for øget allergenicitet som følge af den genetiske modifikation.
- (20) Der bør med denne forordning tages hensyn til Unionens internationale handelsforpligtelser og til bestemmelserne i Cartagena-protokollen om biosikkerhed til konventionen om den biologiske mangfoldighed (Cartagenaprotokollen), godkendt ved Rådets afgørelse 2002/628/EF af 25. juni 2002 om indgåelse på Fællesskabets vegne af Cartagena-protokollen om biosikkerhed⁽²⁾, samt til bestemmelserne i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1946/2003 af 15. juli 2003 om grænsoverskridende overførsler af genetisk modificerede organismer⁽³⁾.
- (21) For at sikre, at de testmetoder, der henvises til i ansøgningen, på tilfredsstillende vis dokumenterer, at fødevarer eller foderstoffet opfylder de godkendelseskrav, der er fastsat i forordning (EF) nr. 1829/2003, bør de gennemføres i overensstemmelse med nærværende forordning eller internationalt anerkendte retningslinjer såsom dem, der er beskrevet af OECD, i det omfang sådanne foreligger. For at sikre, at ansøgninger om forlængelse opfylder samme krav vedrørende testmetoder, bør kravene også gælde for ansøgninger om forlængelse af tilladelse af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer.
- (22) For at sikre, at GM-fødevarer eller -foderstoffet, der er genstand for en ansøgning i henhold til forordning (EF) nr. 1829/2003, betegnes korrekt, bør ansøgningerne indeholde forslag til en entydig identifikator for hver af de pågældende GMO'er i overensstemmelse med Kommissionens forordning (EF) nr. 65/2004 af 14. januar 2004 om indførelse af et system til fastlæggelse og tildeling af entydige identifikatorer til genetisk modificerede organismer⁽⁴⁾.
- (23) Denne forordning træder i stedet for visse bestemmelser i forordning (EF) nr. 641/2004 for så vidt angår genetisk modificerede planter til fødevarer- eller foderbrug, fødevarer eller foder, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter, samt fødevarer eller foderstoffer, der er fremstillet af genetisk modificerede planter. Forordning (EF) nr. 641/2004 bør dog fortsat finde anvendelse for så vidt angår andre typer genetisk modificerede produkter, nemlig genetisk modificerede dyr og genetisk modificerede mikroorganismer. Herudover er visse af nævnte forordnings bestemmelser forældede. Forordning (EF) nr. 641/2004 bør derfor ændres i overensstemmelse hermed.

⁽²⁾ EFT L 201 af 31.7.2002, s. 48.

⁽³⁾ EUT L 287 af 5.11.2003, s. 1.

⁽⁴⁾ EUT L 10 af 14.1.2004, s. 5.

⁽¹⁾ EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44.

- (24) Kommissionens forordning (EF) nr. 1981/2006 af 22. december 2006 om gennemførelsesbestemmelser til artikel 32 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1829/2003 for så vidt angår EF-referencelaboratoriet for genetisk modificerede organismer bør ændres⁽¹⁾, så der indarbejdes henvisninger til nærværende forordning.
- (25) Forordning (EF) nr. 1829/2003 foreskriver, at Kommissionen skal høre EFSA, inden den fastsætter gennemførelsesbestemmelser til samme forordning vedrørende ansøgningerne om tilladelse. EFSA er i overensstemmelse hermed blevet hørt om de pågældende bestemmelser.
- (26) Denne forordning er udarbejdet på grundlag af den foreliggende videnskabelige og tekniske viden. Kommissionen bør derfor følge udviklingen på dette område og offentliggørelsen af nye eller supplerende retningslinjer fra EFSA.
- (27) Denne forordning finder anvendelse på ansøgninger, der indgives efter dens ikrafttrædelse. Der bør fastsættes overgangsforanstaltninger for at gøre det muligt for ansøgere at efterkomme disse regler og for at sikre, at de foreliggende ansøgninger eller ansøgninger, som efter planen snart vil blive indgivet, kan behandles uden unødvendige forsinkelser.
- (28) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Fødevarerekæden og Dyresundhed —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Anvendelsesområde

Denne forordning finder anvendelse på ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, 11, 17 og 23 i forordning (EF) nr. 1829/2003, om tilladelse til:

- a) genetisk modificerede planter til fødevarer- eller foderbrug
- b) fødevarer eller foderstoffer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter
- c) fødevarer, der er fremstillet af eller indeholder ingredienser fremstillet af genetisk modificerede planter, eller foderstoffer, der er fremstillet af sådanne planter.

⁽¹⁾ EUT L 368 af 23.12.2006, s. 99.

Artikel 2

Definitioner

Ved anvendelsen af denne forordning gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 1829/2003.

For så vidt angår begreberne »risiko«, »risikovurdering« og »fare« gælder de i artikel 3 i forordning (EF) nr. 178/2002 fastlagte definitioner ved anvendelsen af nærværende forordning.

KAPITEL II

GENERELLE KRAV

Artikel 3

Udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 1, og artikel 17, stk. 1

1. En ansøgning, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 1, og artikel 17, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1829/2003, skal:

- a) indgives i overensstemmelse med de krav vedrørende udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger, der er fastsat i bilag I
- b) indeholde alle de oplysninger, der kræves i bilag I, i overensstemmelse med de specifikke krav i artikel 4, 5 og 6.

2. Ansøgningen skal for hvert af de i artikel 4, 5 og 6 fastsatte specifikke krav indeholde:

- a) resuméer og resultater af de undersøgelser, der henvises til i ansøgningen
- b) bilag med detaljerede oplysninger om disse undersøgelser.

3. Ansøgningen skal indeholde en tjekliste, som viser, at alle de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 4, 5 og 6, er fremlagt.

4. Hvis ansøgningen kun vedrører anvendelse til enten fødevarer- eller foderbrug, skal den indeholde dokumentation, hvis rigtighed skal kunne efterprøves, for, hvorfor tilladelsen ikke skal gælde begge anvendelsesformer, jf. artikel 27 i forordning (EF) nr. 1829/2003.

5. Det skal på indgivelsestidspunktet klart fremgå af ansøgningen, hvilke dele af denne der ønsket behandlet som fortrolige, og der vedlægges dokumentation, hvis rigtighed skal kunne efterprøves, jf. artikel 30 i forordning (EF) nr. 1829/2003.

Det skal af supplerende oplysninger, der fremlægges under godkendelsesproceduren, på indgivelsestidspunktet klart fremgå, hvilke dele af disse supplerende oplysninger der ønskes behandlet som fortrolige, og der vedlægges dokumentation, hvis rigtighed skal kunne efterprøves, jf. artikel 30 i forordning (EF) nr. 1829/2003.

6. Hvis der allerede er blevet forelagt undersøgelser for Den Europæiske Fødevarer sikkerhedsautoritet (EFSA) i forbindelse med en ansøgning, kan der, i det omfang undersøgelserne kan anvendes af ansøgeren i henhold til artikel 31 i forordning (EF) nr. 1829/2003, efter aftale med EFSA henvises til de pågældende undersøgelser og til resultaterne af EFSA's vurdering.

KAPITEL III

SÆRLIGE KRAV

Artikel 4

Krav vedrørende gennemførelse af undersøgelser vedrørende ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 3, og artikel 17, stk. 3

1. Toksikologiske undersøgelser gennemføres i anlæg, der opfylder:

- a) kravene i direktiv 2004/10/EF eller
- b) OECD's principper for god laboratoriepraksis («OECD Principles on Good Laboratory Practice» (GLP)), hvis de gennemføres uden for Unionen.

Ansøgeren fremlægger dokumentation for, at disse krav og principper er opfyldt.

2. Andre undersøgelser end toksikologiske undersøgelser skal:

- a) overholde de principper for god laboratoriepraksis (GLP), der er fastsat i direktiv 2004/10/EF, eller
- b) gennemføres af organisationer, der er akkrediteret efter den relevante ISO-standard.

3. Oplysningerne om undersøgelsesprotokoller og resultaterne af de i stk. 1 og 2 omhandlede undersøgelser skal være fuldstændige og omfatte alle rådata i et elektronisk format, der er egnet til statistiske eller andre analyser.

Artikel 5

Videnskabelige krav til risikovurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer vedrørende ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 3, og artikel 17, stk. 3

1. Oplysninger, herunder undersøgelser, der skal ledsage ansøgningen som omhandlet i artikel 5, stk. 3, litra a)-f) og h), og i artikel 17, stk. 3, litra a)-f) og h), i forordning (EF) nr. 1829/2003, fremlægges i overensstemmelse med de videnskabelige krav til risikovurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der er fastsat i bilag II til nærværende forordning.

2. Uanset stk. 1 kan en ansøgning indgives, selv om den ikke opfylder alle kravene i nævnte stykke, forudsat at:

- a) bestemte oplysninger på grund af den genetiske modifikations eller produktets art ikke er nødvendige, eller
- b) det ikke er videnskabeligt påkrævet eller teknisk muligt at tilvejebringe sådanne oplysninger.

Ansøgeren fremlægger en velunderbygget begrundelse for, at fravigelsen er berettiget.

3. Uanset stk. 1 og 2 kan EFSA, hvis det er relevant, anmode ansøgeren om at afgive supplerende oplysninger til ansøgningen, jf. artikel 6, stk. 2, og artikel 18, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1829/2003.

Artikel 6

Yderligere oplysninger vedrørende risikovurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer vedrørende ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 3, og artikel 17, stk. 3

1. Ud over de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 5 og bilag II, skal ansøgningen omfatte en systematisk gennemgang af undersøgelser offentliggjort i den videnskabelige litteratur og undersøgelser gennemført af ansøgeren i de seneste 10 år forud for indgivelsen af ansøgningen vedrørende de potentielle virkninger for menneskers og dyrs sundhed af de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, som ansøgningen omfatter.

2. Under godkendelsesproceduren forelægger ansøgeren straks EFSA yderligere oplysninger, der vil kunne påvirke risikovurderingen af de genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer, og som er fremkommet efter indgivelsen af ansøgningen. Ansøgeren skal navnlig forelægge EFSA oplysninger om eventuelle forbud eller begrænsninger, der er pålagt af en kompetent myndighed i et tredjeland på grundlag af en risikovurdering af de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer.

Artikel 7

Krav vedrørende overvågning efter markedsføringen af genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer vedrørende ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 3, og artikel 17, stk. 3

1. Ansøgeren fremlægger et forslag til overvågning efter markedsføringen af anvendelsen af fødevarer og foderstoffet, jf. artikel 5, stk. 3, litra k), og artikel 17, stk. 3, litra k), i forordning (EF) nr. 1829/2003, når de oplysninger, der er fremlagt i henhold til artikel 4, 5 og 6, godtgør, at de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer opfylder kravene i artikel 4, stk. 1, og artikel 16, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1829/2003, og når det, i overensstemmelse med resultatet af risikovurderingen, er hensigtsmæssigt at få bekræftet:

- a) at bestemte henstillinger vedrørende anvendelsen følges af forbrugeren/dyrets ejer
- b) det forventede forbrug af de genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer eller

- c) betydningen og omfanget af virkninger og utilsigtede virkninger, der konstateres under risikovurderingen forud for markedsføring, som kun kan bestemmes nærmere ved overvågning efter markedsføringen.
2. Ansøgeren sikrer, at overvågningen efter markedsføringen:
- a) tilrettelægges sådan, at der kan indsamles pålidelige oplysninger vedrørende et eller flere af de i stk. 1 omhandlede aspekter. Disse oplysninger skal gøre det muligt at påvise, hvorvidt eventuelle (negative) virkninger for sundheden kan være relateret til genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer
- b) baseres på strategier, der tager sigte på indsamling af relevante oplysninger fra specifikke interesseparter, herunder forbrugerne, og på en pålidelig og valideret informationsstrøm mellem de forskellige interesseparter. Der medtages mere specifikke strategier, når der skal indsamles data om enkeltpersoners indtag af en bestemt fødevarer eller over indtaget i bestemte aldersgrupper
- c) ledsages af en behørig begrundelse for og en grundig beskrivelse af de valgte metoder til den foreslåede overvågning efter markedsføringen, herunder aspekter vedrørende analysen af de indsamlede oplysninger.

Artikel 8

Krav vedrørende påvisnings-, identifikations- og kvantificering samt kontrolprøver og referencemateriale af genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer vedrørende ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 3, artikel 11, stk. 2, artikel 17, stk. 3, og artikel 23, stk. 2

1. Ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 5, stk. 1, og artikel 17, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1829/2003, skal opfylde følgende krav, jf. artikel 5, stk. 3, litra i) og j), og artikel 17, stk. 3, litra i) og j), i forordning (EF) nr. 1829/2003 samt bilag III til nærværende forordning, vedrørende:
- a) metoderne til påvisning og identifikation af transformationsbegivenheden
- b) prøver af fødevarer eller foderstoffet og kontrolprøver hertil samt oplysninger om, hvor der er adgang til referencematerialet.
2. For ansøgninger, der indgives i henhold til artikel 11, stk. 1, og artikel 23, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1829/2003, finder kravene i bilag III til nærværende forordning, vedrørende:
- a) metoderne til påvisning og identifikation af transformationsbegivenheden
- b) prøver af fødevarer eller foderstoffet og kontrolprøver hertil samt oplysninger om, hvor der er adgang til referencematerialet

kun anvendelse med henblik på anvendelsen af artikel 11, stk. 2, litra d), og artikel 23, stk. 2, litra d).

KAPITEL IV

OVERGANGSBESTEMMELSER OG AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 9

Overgangsbestemmelser

1. Indtil den 8. december 2013 kan ansøgere indgive ansøgninger, der hører under nærværende forordnings anvendelsesområde, i henhold til forordning (EF) nr. 641/2004 i den udgave af nævnte forordning, der var gældende den 8. juni 2013.
2. Uanset artikel 4, stk. 2, fremlægger ansøgeren følgende for undersøgelser, der er iværksat forud for datoen for denne forordnings ikrafttræden og gennemført under anvendelse af andre kvalitetssikringssystemer end GLP og ISO:
- a) en grundig beskrivelse af det kvalitetsstyringssystem, der er anvendt til sådanne undersøgelser, og
- b) omfattende oplysninger om protokollerne og resultaterne af undersøgelse, herunder rådata.

Artikel 10

Ændringer af forordning (EF) nr. 641/2004

I forordning (EF) nr. 641/2004 foretages følgende ændringer:

- 1) Artikel 1 affattes således:

»Artikel 1

I dette kapitel fastsættes nærmere bestemmelser om ansøgninger om tilladelse, der indgives i henhold til artikel 5 og 17 i forordning (EF) nr. 1829/2003, bortset fra ansøgninger, der er omfattet af Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 503/2013 (*).

(*) EUT L 157 af 8.6.2013, s. 1«.

- 2) Artikel 5-19 udgår.

Artikel 11

Ændringer af forordning (EF) nr. 1981/2006

I forordning (EF) nr. 1981/2006 foretages følgende ændringer:

- 1) Artikel 2, litra a), affattes således:

»a) »komplet validering«:

i) vurdering ved hjælp af en ringtest med deltagelse af nationale referencelaboratorier af de kriterier for metodens ydeevne, som ansøgeren har opstillet som værende i overensstemmelse med dokumentet »Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing«, jf.:

— afsnit 3.1, del C, punkt 4, i bilag III til Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) nr. 503/2013 (*), hvis der er tale om genetisk modificerede planter til fødevare- eller foderbrug, fødevarer eller foderstoffer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter, samt fødevarer, der er fremstillet af eller indeholder ingredienser fremstillet af genetisk modificerede planter, eller foderstoffer, der er fremstillet af genetisk modificerede planter

— punkt 1.B i bilag I til forordning (EF) nr. 641/2004 i alle andre tilfælde

og

ii) vurdering af den af ansøgeren fremlagte metodes præcision og korrekthed.

(*) EUT L 157 af 8.6.2013, s. 1.»

2) Artikel 3, stk. 2, første og andet afsnit, affattes således:

»2. EF-referencelaboratoriet anmoder ansøgeren om at betale et supplerende bidrag på 60 000 EUR, såfremt en komplet validering er påkrævet for en påvisnings- og identifikationsmetode for én bestemt GMO-begivenhed, jf. kravene i følgende bestemmelser:

a) bilag III til gennemførelsesforordning (EU) nr. 503/2013, hvis ansøgningen vedrører:

i) genetisk modificerede planter til fødevare- eller foderbrug

ii) fødevarer eller foderstoffer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter

iii) fødevarer, der er fremstillet af eller indeholder ingredienser fremstillet af genetisk modificerede planter, eller foderstoffer, der er fremstillet af sådanne planter, eller

b) punkt 1.B i bilag I til forordning (EF) nr. 641/2004 i alle andre tilfælde.

Dette beløb ganges med antallet af GMO-begivenheder, der skal underkastes komplet validering.»

Artikel 12

Revurdering

1. Kommissionen følger anvendelsen af denne forordning, udviklingen i den videnskabelige viden om erstatning, begrænsning og forbedring af anvendelse af dyr i videnskabelige forsøg og offentliggørelsen af nye retningslinjer fra EFSA. Kommissionen overvåger bl.a. resultatet af forskningsprojektet kaldet GRACE (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence) under arbejdsprogrammet 2012 under det syvende rammeprogram for forskning (FP7).

2. Kommissionen revurderer kravet om gennemførelse af 90-dages fodringsforsøg med gnavere med hele genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer (punkt 1.4.4.1 i bilag II) på grundlag af nye videnskabelige oplysninger. Resultaterne af denne revurdering offentliggøres senest den 30. juni 2016.

Artikel 13

Ikrafttræden

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 3. april 2013.

På Kommissionens vegne
José Manuel BARROSO
Formand

BILAG I

UDARBEJDELSE OG INDGIVELSE AF ANSØGNINGER

Ansøgningen skal indeholde følgende oplysninger:

DEL I

GENERELLE OPLYSNINGER

1. Ansøgerens navn og adresse (virksomhed eller institution)
2. Den eller de ansvarlige videnskabelige medarbejders navn, kvalifikationer og erfaring samt kontaktoplysninger for den person, der er ansvarlig for enhver kontakt med Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA)
3. Betegnelse og specifikationer for den genetisk modificerede plante og produkter fremstillet heraf
4. Ansøgningens anvendelsesområde:
 - a) Genetisk modificerede fødevarer
 - Fødevarer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter
 - Fødevarer, der er fremstillet af genetisk modificerede planter eller indeholder ingredienser fremstillet af genetisk modificerede planter
 - b) Genetisk modificerede foderstoffer
 - Foderstoffer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter
 - Foderstoffer fremstillet af genetisk modificerede planter
 - c) Genetisk modificerede planter til fødevarer- eller foderbrug
 - Produkter, bortset fra fødevarer og foder, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter, undtagen til dyrkning
 - Frø og andet planteformeringsmateriale til dyrkning i EU
5. Entydig identifikator

Et forslag til en entydig identifikator for den pågældende genetisk modificerede plante, udarbejdet i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 65/2004
6. Hvis det er relevant, en detaljeret beskrivelse af produktions- og fremstillingsmetoden

Denne beskrivelse omfatter f.eks. en detaljeret beskrivelse af specifikke metoder til fremstilling af fødevarer eller foderstoffer, som er i overensstemmelse med arten af den genetiske modifikation, eller som resulterer i fødevarer eller foderstoffer med særlige karakteristika.
7. Hvis det er relevant, betingelserne for markedsføringen af den/det eller de genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer, herunder særlige betingelser vedrørende anvendelse og håndtering
8. Hvis det er relevant, fødevarens/foderstoffets eller beslægtede stoffers status i henhold til andre EU-retsfor skrifter

Yderligere krav med hensyn til tilladelse, som er fastsat i EU-lovgivningen, vedrørende markedsføring af fødevarer eller foderstoffet eller de relevante maksimalgrænseværdier (MRL), hvis det er sandsynligt, at fødevarer eller foderstoffet indeholder restkoncentrationer af plantebeskyttelsesmidler.

DEL II

VIDENSKABELIGE OPLYSNINGER

Ansøgningen skal opfylde alle oplysningskravene i del II, undtagen i tilfælde, hvor ansøgningens anvendelsesområde ikke begrundes sådanne krav (f.eks. hvis ansøgningen kun vedrører fødevarer eller foderstoffer, der er fremstillet af GMO'er).

1. FAREIDENTIFIKATION OG -KARAKTERISERING

1.1. Oplysninger om recipientplanter eller (hvis det er relevant) forældreplanter

- a) Fuldstændigt navn:
 - i) familie
 - ii) slægt
 - iii) art
 - iv) underart
 - v) kultivar, forædlingslinje
 - vi) almindeligt anvendt navn
- b) Plantens geografiske udbredelse og dyrkning inden for EU
- c) Oplysninger om recipient- eller forældreplanterne af relevans for sikkerheden ved dem, herunder alle oplysninger om kendt toksicitet eller allergenicitet
- d) Oplysninger om tidligere og nuværende anvendelse af recipientplanten, såsom langvarig sikker anvendelse til konsum eller som foder, herunder oplysninger om, hvordan planten typisk dyrkes, transporteres og oplagres, og om, hvorvidt det er nødvendigt at underkaste planten særlig forarbejdning, før det er sikkert at spise den, samt beskrivelse af plantens almindelige rolle i kosten (f.eks. hvilken del af planten der anvendes som fødevarer- eller foderkilde, hvorvidt indtagelse af planten er vigtig for bestemte befolkningsgrupper, samt hvilke vigtige makro- eller mikronæringsstoffer planten bidrager med i kosten)
- e) Yderligere oplysninger om recipient- eller forældreplanterne, der er nødvendige i miljø sikkerhedshensende:
 - i) Oplysninger om reproduktion:
 - reproduktionsmåde(r)
 - (eventuelt) særlige faktorer af betydning for reproduktionsevnen
 - generationstid
 - ii) Krydsningskompatibilitet med andre dyrkede eller vilde plantearter
 - iii) Overlevelsessevne:
 - evne til at danne strukturer, der fremmer overlevelse eller vækstdvale
 - eventuelle særlige faktorer af betydning for overlevelsessevnen
 - iv) Spredning:
 - spredningsmåder og spredningens udstrækning (der inkluderes f.eks. et skøn over, hvorledes mængden af levedygtige pollen og/eller frø aftager med afstanden)
 - eventuelt særlige faktorer af betydning for spredningen
 - v) De krydsningskompatible arters geografiske udbredelse inden for EU

- vi) Hvis en plantart ikke dyrkes i EU, en beskrivelse af plantens naturlige habitat, herunder oplysninger om naturlige prædatorer, parasitter, konkurrenter og symbionter
- vii) Andre potentielle vekselvirkninger mellem den genetisk modificerede plante og andre organismer i det økosystem, hvor den almindeligvis dyrkes, eller andre steder, hvor den anvendes, herunder oplysninger om toksiske virkninger for mennesker, dyr og andre organismer

1.2. Molekylær karakterisering

1.2.1. Oplysninger om den genetiske modifikation

1.2.1.1. Beskrivelse af de metoder, der er anvendt til den genetiske modifikation

1.2.1.2. Den anvendte vektors art og oprindelse

1.2.1.3. Kilden til den/de til transformationen anvendte donor-nukleinsyre(r) samt størrelse og tilsigtet funktion af hver bestanddel af den region, der skal indsættes

1.2.2. Oplysninger om den genetisk modificerede plante

1.2.2.1. Overordnet beskrivelse af de egenskaber og karakteristika, der er blevet indført eller ændret

1.2.2.2. Oplysninger om faktisk indsatte/deleterede sekvenser

1.2.2.3. Oplysninger om insertets/inserternes ekspresion

1.2.2.4. Insertets genetiske stabilitet og den genetisk modificerede plantes fænotypiske stabilitet

1.2.2.5. Potentiel risiko i tilknytning til horisontal genoverførsel

1.2.3. Yderligere oplysninger om den genetisk modificerede plante, der er nødvendige i miljø sikkerhedshensende

1.2.3.1. Oplysninger om, hvorledes den genetisk modificerede plante adskiller sig fra recipientplanten med hensyn til reproduktion, spredning, overlevelsessevne eller andre egenskaber

1.2.3.2. Enhver ændring i den genetisk modificerede plantes evne til at overføre genetisk materiale til andre organismer, dvs.:

a) genoverførsel fra plante til bakterie

b) genoverførsel fra plante til plante

1.2.4. Konklusioner af den molekylære karakterisering

1.3. Sammenlignende analyse

1.3.1. Valg af konventionelt modstykke og yderligere komparatorer

1.3.2. Forsøgsplan og statistisk analyse af data fra markforsøg til sammenlignende analyse

1.3.2.1. Beskrivelse af protokollerne for forsøgsplanen

1.3.2.2. Statistisk analyse

1.3.3. Udvælgelse af materiale og forbindelser til analyse

1.3.4. Sammenlignende analyse af sammensætningen

1.3.5. Sammenlignende analyse af agronomiske og fænotypiske karakteristika

1.3.6. Virkninger af forarbejdning

1.3.7. Konklusion

1.4. Toksikologi

- 1.4.1. *Undersøgelse af nye udtrykte proteiner*
- 1.4.2. *Undersøgelse af andre nye bestanddele end proteiner*
- 1.4.3. *Oplysninger om naturlige bestanddele i fødevarer/foderstoffet*
- 1.4.4. *Undersøgelse af hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof*
 - 1.4.4.1. *90-dages fodringsforsøg med gnavere*
 - 1.4.4.2. *Dyreforsøg til testning for reproduktionstoksicitet, udviklingstoksicitet eller kronisk toksicitet*
 - 1.4.4.3. *Andre dyreforsøg til klarlægning af genetisk modificerede fødevarers og foderstoffers sikkerhed og karakteristika*
- 1.4.5. *Konklusion af den toksikologiske vurdering*

1.5. Allergenicitet

- 1.5.1. *Vurdering af det nye udtrykte proteins allergenicitet*
- 1.5.2. *Vurdering af allergeniciteten af hele den genetisk modificerede plante*
- 1.5.3. *Konklusion af allergenicitetsvurderingen*

1.6. Ernæringsmæssig vurdering

- 1.6.1. *Ernæringsmæssig vurdering af den genetisk modificerede fødevarer*
- 1.6.2. *Ernæringsmæssig vurdering af det genetisk modificerede foderstof*
- 1.6.3. *Konklusion af den ernæringsmæssige vurdering*

- 2. VURDERING AF EKSPONERINGEN — FORVENTET INDTAG/OMFANG AF ANVENDELSEN
- 3. RISIKOKARAKTERISERING
- 4. OVERVÅGNING EFTER MARKEDSFØRINGEN AF DEN/DET GENETISK MODIFICEREDE FØDEVARE/FODERSTOF
- 5. MILJØVURDERING
- 6. MILJØOVERVÅGNINGSPLAN
- 7. YDERLIGERE OPLYSNINGER VEDRØRENDE SIKKERHEDEN VED DE GENETISK MODIFICEREDE FØDEVARER ELLER FODERSTOFFER

Ansøgningen skal inkludere systematisk gennemgang af undersøgelser offentliggjort i den videnskabelige litteratur og undersøgelser gennemført af ansøgeren i de seneste 10 år forud for indgivelsen af ansøgningen vedrørende de potentielle virkninger for menneskers og dyrs sundhed af de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, som ansøgningen omfatter. Denne systematiske gennemgang foretages under hensyntagen til retningslinjerne fra EFSA om anvendelse af metoder til systematisk gennemgang af fødevarer- og foderikkerhedsvurderinger til støtte for beslutningstagningen (»Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making«) ⁽¹⁾.

Hvis de oplysninger, der er tilvejebragt med disse undersøgelser, ikke er i overensstemmelse med oplysningerne, der er indhentet med de undersøgelser, som er foretaget i overensstemmelse med kravene i bilag II, fremlægger ansøgeren en grundig analyse af de respektive undersøgelser og sandsynlige forklaringer på de konstaterede uoverensstemmelser.

Ansøgeren skal også fremlægge andre oplysninger, som vil kunne have indflydelse på evalueringen af sikkerheden ved de genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer, og som fremkommer efter ansøgningens indgivelse, samt alle oplysninger om eventuelle forbud eller begrænsninger, der er pålagt af en kompetent myndighed i et tredjeland på grundlag af en sikkerhedsvurdering.

DEL III

CARTAGENAPROTOKOLLEN

Ansøgningen skal indeholde de oplysninger, der kræves i henhold til artikel 5, stk. 3, litra c), og artikel 17, stk. 3, litra c), i forordning (EF) nr. 1829/2003, så den opfylder kravene i bilag II til Cartagena-protokollen om biosikkerhed til konventionen om den biologiske mangfoldighed.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(6):1637.

De fremlagte oplysninger skal som minimum omfatte de oplysninger, der er angivet i bilag II til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1946/2003 ⁽¹⁾:

- a) Navn og adresse mv. på ansøgeren om tilladelse til indenlandsk brug
- b) Navn og adresse mv. på den myndighed, der er ansvarlig for afgørelsen
- c) GMO'ens navn og identitet
- d) Beskrivelse af den genetiske modifikation, den anvendte teknik og de heraf følgende karakteristika ved GMO'en
- e) Entydig identifikation af GMO'en
- f) Taksonomisk status, almindeligt anvendt navn, sted for indsamling eller erhvervelse samt biosikkerhedsrelaterede karakteristika ved recipientorganismen eller parentalorganismene
- g) Oprindelsescentre og centre for genetisk diversitet, hvis disse kendes, for recipientorganismen og/eller parentalorganismene og en beskrivelse af de habitater, hvor organismene vil kunne overleve eller formere sig
- h) Taksonomisk status, almindeligt anvendt navn, sted for indsamling eller erhvervelse samt biosikkerhedsrelaterede karakteristika ved donororganismen/donororganismene
- i) Godkendte anvendelser af GMO'en
- j) En risikovurderingsrapport i overensstemmelse med bilag II til direktiv 2001/18/EF
- k) Foreslåede metoder til sikker håndtering, oplagring, transport og anvendelse, herunder emballage, mærkning, dokumentation, bortskaffelse og beredskabsprocedurer, hvor det er relevant.

DEL IV

MÆRKNING

Ansøgningen skal indeholde:

- a) et forslag til mærkning på alle EU's officielle sprog, når et forslag til særlig mærkning er påkrævet i henhold til artikel 5, stk. 3, litra f), og artikel 17, stk. 3, litra f), i forordning (EF) nr. 1829/2003
- b) enten en begrundet erklæring om, at fødevarer eller foderstoffet ikke giver anledning til etiske eller religiøse betænkeligheder, eller et forslag til mærkning på alle EU's officielle sprog, jf. artikel 5, stk. 3, litra g), og artikel 17, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1829/2003
- c) hvis det er relevant, et forslag til mærkning, som opfylder kravene i punkt A, nr. 8, i bilag IV til direktiv 2001/18/EF.

DEL V

PÅVISNINGS-, PRØVEUDTAGNINGS- OG IDENTIFIKATIONSMETODER SAMT REFERENCEMATERIALE

Ansøgeren skal fremlægge metoder til påvisning, prøveudtagning og identifikation samt prøver af fødevarer eller foderstoffet og kontrolprøver hertil for EU-referencelaboratoriet, jf. artikel 32 i forordning (EF) nr. 1829/2003.

Ansøgningen skal indeholde en kopi af den udfyldte formular for indsendelse af prøverne til EU-referencelaboratoriet og dokumentation for fremsendelsen til dette laboratorium.

Ansøgningen skal indeholde oplysninger om, hvor der er adgang til referencematerialet.

Ansøgeren skal følge instrukserne fra EU-referencelaboratoriet, jf. artikel 32 i forordning (EF) 1829/2003, vedrørende forberedelse og forsendelse af prøver. Disse instrukser er offentliggjort på følgende websted: <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>.

⁽¹⁾ EUT L 287 af 5.11.2003, s. 1.

DEL VI

YDERLIGERE OPLYSNINGER, SOM SKAL FREMLÆGGES FOR GENETISK MODIFICEREDE PLANTER OG/ELLER FØDEVARER ELLER FODERSTOFFER, DER INDEHOLDER ELLER BESTÅR AF GENETISK MODIFICEREDE PLANTER

De oplysninger, der skal være indeholdt i anmeldelsen som omhandlet i bilag III til direktiv 2001/18/EF, skal fremlægges, hvis de ikke er omfattet af kravene i andre dele af ansøgningen.

DEL VII

RESUMÉ AF ANSØGNINGER

I denne del fastlægges den standardformular, som skal anvendes til resuméet af ansøgningen.

Afhængigt af hvad ansøgningen omfatter, kan der være visse oplysninger, som ikke skal angives.

Resuméet må ikke indeholde elementer, der betragtes som fortrolige, jf. artikel 30 i forordning (EF) nr. 1829/2003.

1. GENERELLE OPLYSNINGER

1.1. **Nærmere oplysninger om ansøgningen**

- a) Medlemsstat, hvori ansøgningen er indgivet
- b) Ansøgningens nummer
- c) Produktets navn (handelsbetegnelse og eventuelle andre navne)
- d) Dato for bekræftelse af modtagelsen af gyldig ansøgning

1.2. **Ansøger**

- a) Ansøgerens navn
- b) Ansøgerens adresse
- c) Navn og adresse på den i EU etablerede repræsentant for ansøgeren (hvis ansøgeren ikke er etableret i EU)

1.3. **Ansøgningens anvendelsesområde**

- a) Genetisk modificerede fødevarer
 - Fødevarer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter
 - Fødevarer, der er fremstillet af genetisk modificerede planter eller indeholder ingredienser fremstillet af genetisk modificerede planter
- b) Genetisk modificerede foderstoffer
 - Foderstoffer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter
 - Foderstoffer fremstillet af genetisk modificerede planter
- c) Genetisk modificerede planter til fødevarer- og foderbrug
 - Produkter, bortset fra fødevarer og foder, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter, undtagen til dyrkning
 - Frø og planteformeringsmateriale til dyrkning i EU

1.4. **Er produktet eller anvendelserne af det eller de dertil knyttede plantebeskyttelsesmidler allerede godkendt eller genstand for en anden godkendelsesprocedure i EU?**

Nej

Ja (specificeres)

1.5. **Er den genetisk modificerede plante blevet anmeldt i henhold til del B i direktiv 2001/18/EF?**

Ja

Nej (der fremlægges data fra risikoanalyser gennemført på grundlag af elementerne i del B i direktiv 2001/18/EF)

1.6. **Er den genetisk modificerede plante eller afledte produkter tidligere blevet anmeldt med henblik på markedsføring i EU i henhold til del C i direktiv 2001/18/EF?**

Nej

Ja (specificeres)

1.7. **Har produktet været genstand for en ansøgning, og/eller er det blevet godkendt i et tredjeland enten tidligere eller samtidig med indgivelsen af denne ansøgning?**

Nej

Ja (Det pågældende tredjeland og ansøgningsdatoen angives, om muligt fremlægges en kopi af konklusionerne af risikovurderingen, og datoen for tilladelsen og ansøgningens anvendelsesområde oplyses)

1.8. **Generel beskrivelse af produktet**

- a) Recipient- eller forældreplantens navn og den genetiske modifikations tilsigtede funktion
- b) Typer produkter, der påtænkes markedsført i henhold til den tilladelse, der ansøges om, og eventuelle former, som produktet ikke må markedsføres i (frø, afskårne blomster, plantedele osv.), som en foreslået betingelse for den tilladelse, der ansøges om
- c) Produktets påtænkte anvendelse og typer brugere
- d) Alle specifikke instrukser og henstillinger vedrørende anvendelse, oplagring og håndtering, herunder obligatoriske begrænsninger, der foreslås som betingelse for den tilladelse, der ansøges om
- e) Hvis det er relevant, geografiske områder i EU, som produktet påtænkes begrænset til, i henhold til betingelserne i den tilladelse, der ansøges om
- f) Enhver miljøtype, som produktet er uegnet til
- g) Alle foreslåede krav til emballering
- h) Alle foreslåede mærkningskrav ud over dem, der gælder i henhold til anden EU-lovgivning end forordning (EF) nr. 1829/2003, og om nødvendigt et forslag til særlig mærkning i overensstemmelse med artikel 13, stk. 2 og 3, artikel 25, stk. 2, litra c) og d), og artikel 25, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1829/2003.

For andre produkter end fødevarer og foderstoffer, der indeholder eller består af genetisk modificerede planter, skal der fremlægges et forslag til mærkning, som opfylder kravene i punkt A, nr. 8, i bilag IV til direktiv 2001/18/EF

i) Estimeret efterspørgsel

i) i EU

ii) på EU's eksportmarkeder

j) Entydig identifikator, jf. forordning (EF) nr. 65/2004.

- 1.9. **Foranstaltninger, der af ansøgeren foreslås truffet i tilfælde af utilsigtet udslip eller misbrug af produktet, samt foranstaltninger til bortskaffelse og behandling heraf**
2. OPLYSNINGER OM RECIPIENTPLANTER ELLER (HVIS DET ER RELEVANT) FORÆLDREPLANTER
- 2.1. **Fuldstændigt navn**
 - a) Familie
 - b) Slægt
 - c) Art
 - d) Underart
 - e) Kultivar/forædlingslinje
 - f) Almindeligt anvendt navn
- 2.2. **Plantens geografiske udbredelse og dyrkning, herunder dens udbredelse inden for EU**
- 2.3. **Oplysninger om reproduktion (i miljø sikkerhedshenseende)**
 - a) Reproduktionsmåde(r)
 - b) Særlige faktorer af betydning for reproduktionsevnen
 - c) Generationstid
- 2.4. **Krydsningskompatibilitet med andre dyrkede eller vilde plantearter (i miljø sikkerhedshenseende)**
- 2.5. **Overlevelsessevne (i miljø sikkerhedshenseende)**
 - a) Evne til at danne strukturer, der fremmer overlevelse eller vækstdvale
 - b) Særlige faktorer af betydning for overlevelsessevnen
- 2.6. **Spredning (i miljø sikkerhedshenseende)**
 - a) Spredningsmåder og spredningens udstrækning
 - b) Specifikke faktorer af betydning for spredningen
- 2.7. **De krydsningskompatible arters geografiske udbredelse inden for EU (i miljø sikkerhedshenseende)**
- 2.8. **For plantearter, der normalt ikke dyrkes i EU, en beskrivelse af plantens naturlige habitat, herunder oplysninger om naturlige prædatorer, parasitter, konkurrenter og symbionter (i miljø sikkerhedshenseende)**
- 2.9. **Andre potentielle vekselvirkninger, der er relevante for den genetisk modificerede plante, mellem planten og andre organismer i det økosystem, hvor den almindeligvis dyrkes, eller andre steder, hvor den anvendes, herunder oplysninger om toksiske virkninger for mennesker, dyr og andre organismer (i miljø sikkerhedshenseende)**
3. MOLEKYLÆR KARAKTERISERING
- 3.1. **Oplysninger om den genetiske modifikation**
 - a) Beskrivelse af de metoder, der er anvendt til den genetiske modifikation
 - b) Den anvendte vektors art og oprindelse
 - c) Kilden til den/de til transformationen anvendte donor-nukleinsyre(r) samt størrelse og tilsigtet funktion af hver bestanddel af den region, der skal indsættes
- 3.2. **Oplysninger om den genetisk modificerede plante**
 - 3.2.1. *Beskrivelse af de egenskaber og karakteristika, der er blevet indført eller ændret*

3.2.2. Oplysninger om faktisk indsatte/deleterede nukleinsyresekvenser

- a) Antal kopier af alle påviselige inserter, både komplette og delvise
- b) I tilfælde af deletion(er), den eller de deleterede regioners størrelse og funktion
- c) Insertets/inserterernes subcellulære placering (i kerne, kloroplaster eller mitokondrier eller bevaret i en ikke-integreret form) samt metoder til bestemmelse af det/dem
- d) Det indsatte genetiske materiales opbygning på insertionsstedet
- e) I tilfælde af modifikationer ud over indsættelse eller deletion beskrives det modificerede genetiske materiale før og efter modifikationen samt direkte ændringer i genskspresionen som følge af modifikationen

3.2.3. Oplysninger om insertets ekspression

- a) Oplysninger om insertets udviklingsmæssige ekspression i løbet af plantens livscyklus
- b) Dele af planten, hvori insertet udtrykkes

3.2.4. Insertets genetiske stabilitet og den genetisk modificerede plantes fænotypiske stabilitet

3.2.5. Oplysninger (i miljø sikkerhedshensende) om, hvorledes den genetisk modificerede plante adskiller sig fra recipientplanten med hensyn til:

- a) Reproduktionsmåde(r) og/eller -hyppighed
- b) Spredning
- c) Overlevelsessevne
- d) Andre forskelle

3.2.6. Enhver ændring i den genetisk modificerede plantes evne til at overføre genetisk materiale til andre organismer (i miljø sikkerhedshensende)

- a) Genoverførsel fra plante til bakterie
- b) Genoverførsel fra plante til plante

4. SAMMENLIGNENDE ANALYSE

4.1. Valg af konventionelt modstykke og yderligere komparatorer

4.2. Forsøgsplan og statistisk analyse af data fra markforsøg til sammenlignende analyse

Beskrivelse af forsøgsplanen (antal lokaliteter, vækstsæsoner, geografisk fordeling, forsøgsgentagelser og antal handelssorter på hver lokalitet) og af den statistiske analyse

4.3. Udvælgelse af materiale og forbindelser til analyse

4.4. Sammenlignende analyse af agronomiske og fænotypiske karakteristika

4.5. Virkninger af forarbejdning

5. TOKSIKOLOGI

- a) Toksikologisk undersøgelse af nye udtrykte proteiner
- b) Undersøgelse af andre nye bestanddele end proteiner
- c) Oplysninger om naturlige bestanddele i fødevaren/foderstoffet
- d) Undersøgelse af hele den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof

6. ALLERGENICITET
 - a) Vurdering af det nye udtrykte proteins allergenicitet
 - b) Vurdering af allergeniciteten af hele den genetisk modificerede plante
7. ERNÆRINGSMÆSSIG VURDERING
 - a) Ernæringsmæssig vurdering af den genetisk modificerede fødevarer
 - b) Ernæringsmæssig vurdering af det genetisk modificerede foderstof
8. VURDERING AF EKSPONERINGEN — FORVENTET INDTAG/OMFANG AF ANVENDELSEN
9. RISIKOKARAKTERISERING
10. OVERVÅGNING EFTER MARKEDSFØRINGEN AF DEN/DET GENETISK MODIFICEREDE FØDEVARE/FODERSTOF
11. MILJØVURDERING
 - 11.1. **Eventuelle vekselvirkninger mellem den genetisk modificerede plante og målorganismer**
 - 11.2. **Potentielle ændringer i vekselvirkningerne mellem den genetisk modificerede plante og det biotiske miljø som følge af den genetiske modifikation**
 - a) Persistens og invasionsevne
 - b) Selektionsmæssige fordele eller ulemper
 - c) Potentiel genoverførsel
 - d) Vekselvirkninger mellem den genetisk modificerede plante og målorganismer
 - e) Vekselvirkninger mellem den genetisk modificerede plante og ikke-målorganismer
 - f) Virkninger for menneskers sundhed
 - g) Virkninger for dyrs sundhed
 - h) Indvirkning på biogeokemiske processer
 - i) Virkninger af de specifikke dyrknings-, håndterings- og høstteknikker
 - 11.3. **Potentielle vekselvirkninger med det abiotiske miljø**
 - 11.4. **Risikokarakterisering**
12. MILJØOVERVÅGNINGSPLAN
 - a) Generelle oplysninger (risikovurdering, baggrundsoplysninger)
 - b) Samspillet mellem miljørisikovurdering og overvågning
 - c) Specifik overvågning af den genetisk modificerede plante (tilgang, strategi, metode og analyse)
 - d) Generel overvågning af virkningerne af den genetisk modificerede plante (tilgang, strategi, metode og analyse)
 - e) Rapportering af resultaterne af overvågningen
13. PÅVISNINGS- OG IDENTIFIKATIONSTEKNIKKER FOR DEN GENETISK MODIFICEREDE PLANTE
14. OPLYSNINGER OM TIDLIGERE UDSÆTNINGER AF DEN GENETISK MODIFICEREDE PLANTE (I MILJØRISIKOVURDERINGSHENSEENDE)

14.1. Tidligere udsætninger af den genetisk modificerede plante anmeldt i henhold til del B i direktiv 2001/18/EF eller del B i Rådets direktiv 90/220/EØF ⁽¹⁾ af den samme anmelder

- a) Anmeldelsens nummer
- b) Konklusioner af overvågningen efter udsætningen
- c) Resultater af udsætningen hvad angår eventuelle risici for menneskers sundhed eller miljøet, meddelt til den kompetente myndighed i henhold til artikel 10 i direktiv 2001/18/EF

14.2. Tidligere udsætninger af den genetisk modificerede plante foretaget uden for EU af den samme anmelder

- a) Udsætningsland
- b) Myndighed med ansvar for opsynet med udsætningen
- c) Udsætningssted
- d) Formål med udsætningen
- e) Udsætningens varighed
- f) Formål med overvågningen efter udsætningen
- g) Varighed af overvågningen efter udsætningen
- h) Konklusioner af overvågningen efter udsætningen
- i) Resultater af udsætningen med hensyn til eventuelle risici for menneskers sundhed eller miljøet

⁽¹⁾ EFT L 117 af 8.5.1990, s. 15.

BILAG II

VIDENSKABELIGE KRAV TIL RISIKOVURDERING AF GENETISK MODIFICEREDE FØDEVARER OG FODERSTOFFER

I. INDLEDNING

1. DEFINITIONER

I dette bilag forstås ved:

1. »fareidentifikation«: identifikation af biologiske, kemiske og fysiske agenser, der kan forårsage sundhedsskadelige virkninger, og som kan være til stede i en bestemt fødevarer/et bestemt foderstof eller i en gruppe af fødevarer/foderstoffer
2. »farekarakterisering«: kvalitativ og/eller kvantitativ vurdering af arten af de sundhedsskadelige virkninger, der er forbundet med biologiske, kemiske eller fysiske agenser, som kan være til stede i fødevarer og foderstoffer
3. »risikokarakterisering«: et kvalitativt og/eller kvantitativt skøn, under hensyntagen til de relevante usikkerheder, over sandsynligheden for og sværhedsgraden af kendte eller potentielle sundhedsskadelige virkninger i en given population, baseret på farekarakterisering og vurdering af eksponeringen.

2. SÆRLIGE ASPEKTER

2.1. **Indsættelse af markøgener og andre nukleinsyresekvenser, som ikke er nødvendige for at opnå den ønskede egenskab**

For at lette risikovurderingen skal ansøgeren bestræbe sig på at minimere forekomsten af indsatte nukleinsyresekvenser, der ikke er nødvendige for at opnå den ønskede egenskab.

Ved genetisk modifikation af planter og andre organismer anvendes der ofte markøgener for at gøre det lettere at udvælge og identificere genetisk modificerede celler, som indeholder interessegenet, der er indsat i værtsorganismens genom, blandt det store flertal af ikke-transformerede celler. Ansøgeren skal udvælge sådanne markøgener med omhu, og artikel 4, stk. 2, i direktiv 2001/18/EF skal overholdes. På denne baggrund skal ansøgeren derfor sigte mod at udvikle GMO'er uden brug af antibiotikaresistens-markøgener.

2.2. **Risikovurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der indeholder stablede transformationsbegivenheder (*stacked events*)**

Til risikovurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der indeholder stablede transformationsbegivenheder, som er opnået ved konventionel krydsning af genetisk modificerede planter indeholdende en eller flere transformationsbegivenheder, skal ansøgeren fremlægge en risikovurdering af hver enkelt transformationsbegivenhed eller, jf. artikel 3, stk. 6, i denne forordning, henviser til ansøgning(er), der allerede er indgivet. Risikovurderingen af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der indeholder stablede transformationsbegivenheder, skal også omfatte en vurdering af følgende aspekter:

- a) transformationsbegivenhedernes stabilitet
- b) transformationsbegivenhedernes ekspresion
- c) potentielle synergistiske eller antagonistiske virkninger af kombinationen af de pågældende transformationsbegivenheder — vurderes i overensstemmelse med afsnit 1.4 (Toksikologi), 1.5 (Allergenicitet) og 1.6 (Ernæringssammensætning).

For genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der indeholder, består af eller er fremstillet af genetisk modificerede planter, hvis dyrkning er forbundet med produktion af genetisk modificeret materiale indeholdende flere underkombinationer af transformationsbegivenheder (segregationsafgrøder), skal ansøgningen omfatte alle underkombinationer, som endnu ikke er tilladt, uafhængigt af deres oprindelse. I sådanne tilfælde skal ansøgeren fremlægge en videnskabelig begrundelse for, at det ikke er nødvendigt at fremlægge forsøgsdata vedrørende de pågældende underkombinationer, eller, i mangel af en sådan videnskabelig begrundelse, fremlægge de relevante forsøgsdata.

For genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der indeholder, består af eller er fremstillet af genetisk modificerede planter, hvis dyrkning ikke indebærer produktion af genetisk modificeret materiale indeholdende flere forskellige underkombinationer af transformationsbegivenheder (ikke-segregationsafgrøder), skal ansøgningen kun omfatte den kombination, der skal markedsføres.

Bestemmelserne i dette afsnit finder tilsvarende anvendelse på transformationsbegivenheder, der er kombineret med andre metoder, såsom co- og retransformation.

II. VIDENSKABELIGE KRAV

1. FAREIDENTIFIKATION OG -KARAKTERISERING
 - 1.1. **Oplysninger om recipientplanter eller (hvis det er relevant) forældreplanter**
 - 1.1.1. Ansøgeren skal fremlægge omfattende oplysninger om recipient- eller (i givet fald) forældreplanterne, så det er muligt at:
 - a) vurdere alle potentielle problemområder, såsom tilstedeværelsen af naturlige toksiner eller allergener
 - b) fastlægge behovet for særlige analyser.
 - 1.1.2. Til de formål, der er omhandlet i punkt 1.1.1, skal ansøgeren fremlægge følgende oplysninger:
 - a) Fuldstændigt navn
 - i) familie
 - ii) slægt
 - iii) art
 - iv) underart
 - v) kultivar/forædlingslinje eller stamme
 - vi) almindeligt anvendt navn.
 - b) Plantens geografiske udbredelse og dyrkning, herunder dens udbredelse inden for EU
 - c) Oplysninger om recipient- eller forældreplanterne af relevans for sikkerheden ved dem, herunder alle oplysninger om kendt toksicitet eller allergenicitet
 - d) Data om tidligere og nuværende anvendelse af recipientplanten. Disse data skal blandt andet omfatte oplysninger om langvarig sikker anvendelse til konsum eller som foder, oplysninger om, hvordan planten typisk dyrkes, transporteres og oplagres, og om, hvorvidt det er nødvendigt at underkaste planten særlig forarbejdning, før det er sikkert at spise den, samt en beskrivelse af plantens almindelige rolle i kosten (f.eks. hvilken del af planten der anvendes som fødevare- eller foderkilde, hvorvidt indtagelse af planten er vigtig for bestemte befolkningsgrupper, samt hvilke vigtige makro- eller mikronæringsstoffer planten bidrager med i kosten).
 - 1.2. **Molekylær karakterisering**
 - 1.2.1. *Oplysninger om den genetiske modifikation*

Ansøgeren skal fremlægge fyldestgørende oplysninger om den genetiske modifikation, så det er muligt at:

 - a) identificere den/de nukleinsyre(r), der ønskes indsat, og relevante vektorsekvenser, som potentielt kan videregives til recipientplanten
 - b) karakterisere det den/de nukleinsyre(r), der faktisk er indsat i planten.
 - 1.2.1.1. *Beskrivelse af de metoder, der er anvendt til den genetiske modifikation*

Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om følgende:

 - a) gentransformationsmetoden, herunder relevante referencer
 - b) recipientplantematerialet
 - c) *Agrobacterium*-arten og –stammen og andre mikrober, hvis en sådan/sådanne er anvendt i gentransformationsprocessen
 - d) hjælperplasmiderne, hvis sådanne plasmider er anvendt i gentransformationsprocessen
 - e) kilden til bærer-nukleinsyren/rne, hvis en sådan/sådanne er anvendt i den genetiske transformationsproces.

1.2.1.2. Den anvendte vektors art og oprindelse

Ansøgeren skal fremlægge følgende oplysninger:

- a) et fysisk kort over de funktionelle elementer og andre plasmid/vektorkomponenter sammen med de relevante oplysninger, der er nødvendige for at kunne fortolke de molekylære analyser (f.eks. restriktionssteder, primernes position ved polymerasekædereaktion (PCR) og probernes placering i Southern-analyser). Den region, der skal indsættes, skal angives tydeligt
- b) et skema, hvori hver enkelt bestanddel af plasmidet/vektoren (herunder den region, der skal indsættes) samt dens størrelse, oprindelse og tilsigtede funktion er angivet.

1.2.1.3. Kilden til den/de til transformationen anvendte nukleinsyre(r) samt størrelse og tilsigtet funktion af hver bestanddel af den region, der skal indsættes

Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om donororganismen eller donorganismerne og om den eller de nukleinsyresekvenser, der skal indsættes, for at afgøre, hvorvidt arten af donororganismen/donororganismerne eller nukleinsyrekvensen/nukleinsyrekvenserne potentielt kan være forbundet med en sikkerhedsrisiko.

Oplysningerne om funktionen af den eller de nukleinsyreregioner, der skal indsættes, skal omfatte følgende elementer:

- a) hele sekvensen af den eller de nukleinsyre(r), der skal indsættes, herunder oplysninger om enhver aktivt foretaget ændring af den eller de pågældende sekvenser i donororganismen/donormekanismerne
- b) langvarig sikker anvendelse af det eller de genprodukter, der fremkommer af de regioner, der skal indsættes
- c) oplysninger om det mulige forhold mellem genprodukterne og kendte toksiner, næringshæmmende stoffer og allergener.

Oplysningerne om hvert enkelt donororganisme skal omfatte:

- den taksonomiske klassifikation
- erfaringerne med anvendelsen for så vidt angår fødevare- og fodersikkerheden.

1.2.2. Oplysninger om den genetisk modificerede plante

1.2.2.1. Overordnet beskrivelse af de egenskaber og karakteristika, der er blevet indført eller ændret

Oplysningerne i dette punkt kan begrænses til en generel beskrivelse af den eller de indførte egenskaber og de deraf følgende ændringer i plantens fænotype og metabolisme.

Når den indførte egenskab f.eks. er herbicidtolerance, skal ansøgeren fremlægge oplysninger om aktivstoffets virkningsmekanisme og dets metabolisme i planten.

1.2.2.2. Oplysninger om faktisk indsatte/deleterede sekvenser

Ansøgeren skal fremlægge følgende oplysninger:

- a) Størrelse og antal kopier af alle påviselige inserter, både komplette og delvise; dette bestemmes sædvanligvis ved Southern-analyse.

Probe/restriktionsenzym-kombinationer, der anvendes til dette formål, skal sikre fuldstændig dækning af de sekvenser, der vil kunne indsættes i den genetisk modificerede plante, såsom dele af plasmidet/vektoren eller bærer-nukleinsyre(r) eller fremmed(e) nukleinsyre(r), der bliver tilbage i den genetisk modificerede plante.

Southern-analysen skal dække hele det/de pågældende transgene lokus/loki samt flankerende sekvenser og omfatte alle relevante kontroller.

Til bestemmelse af antallet af kopier af insertet kan der også anvendes supplerende metoder (f.eks. realtids-PCR).

- b) Det indsatte genetiske materiales opbygning og sekvens ved hvert insertionssted i et standardiseret elektronisk format med henblik på at identificere ændringer i de indsatte sekvenser sammenlignet med den sekvens, der skal indsættes.
- c) I tilfælde af deletion(er), om muligt den eller de deleterede regioners størrelse og funktion.
- d) Insertets/inserternes subcellulære placering (i kerne, kloroplast eller mitokondrier eller bevaret i en ikke-integreret) samt metoder til bestemmelse af det/dem.
- e) Sekvensoplysninger i et standardiseret elektronisk format for de flankerende regioner 5' og 3' på hvert insertionssted til påvisning af afbrydelser af kendte gener.

Der udføres bioinformatikanalyser under anvendelse af ajourførte databaser til søgning efter ligheder både artsinternt og mellem forskellige arter.

Når det drejer sig om genetiske modificerede planter, der indeholder stablede transformationsbegivenheder, skal der foretages en vurdering af sikkerheden med hensyn til potentiel interaktion mellem eventuelle utilsigtede modifikationer på hvert enkelt insertionssted.

- f) Åbne læserammer (i det følgende benævnt »ORF'er« (Open Reading Frames)) og defineret som enhver nukleotidsekvens, der omfatter en streng af codoner, som ikke er afbrudt af en stopcodon i samme læseramme), der fremkommer som et resultat af den genetiske modifikation, enten ved forbindelsespunkterne med genomisk DNA eller som følge af interne omgrupperinger af insertet/inserterne.

ORF'erne analyseres mellem stop-codoner, uden begrænsninger med hensyn til deres længde. Der udføres bioinformatikanalyser for at undersøge mulige ligheder med kendte toksiner eller allergener, idet der anvendes ajourførte databaser.

Databasernes beskrives, og det oplyses, hvilken version der er anvendt.

Afhængigt af de indsamlede oplysninger kan yderligere analyser (f.eks. en transkriptionsanalyse) være påkrævede til fuldstændiggørelse af risikovurderingen.

1.2.2.3. Oplysninger om insertet/inserternes ekspresion

Ansøgeren skal fremlægge oplysninger, der gør det muligt at:

- påvise, hvorvidt den indsatte/modificerede sekvens resulterer i de tilsigtede ændringer på protein-, RNA- og/eller metabolitniveau
- karakterisere eventuel utilsigtet ekspresion af nye ORF'er, som ved undersøgelserne i henhold til punkt 1.2.2.2, litra f), er identificeret som en potentiel sikkerhedsrisiko.

Ansøgeren skal til disse formål fremlægge oplysninger om følgende:

- a) Metode(r), der er anvendt til ekspresionsanalyse, ledsaget af ydeevnekaraktistikaene.
- b) Oplysninger om insertets udviklingsmæssige ekspresion i løbet af plantens livscyklus.

Kravet om oplysninger om udviklingsmæssig ekspresion skal overvejes i hvert enkelt tilfælde under hensyntagen til den anvendte promotor, den eller de tilsigtede virkninger af modifikationen og ansøgningens anvendelsesområde.

- c) Dele af planten, hvori insertet/de modificerede sekvenser udtrykkes.
- d) Eventuel utilsigtet ekspresion af nye ORF'er, som ved undersøgelserne i henhold til punkt 1.2.2.2, litra f), er identificeret som en potentiel sikkerhedsrisiko.
- e) Data om ekspresion af protein, herunder rådata, skal være tilvejebragt ved markforsøg og relatere sig til de betingelser, afgrøden dyrkes under.

Der skal altid fremlægges data om ekspresionsniveauer fra de dele af planten, der anvendes til fødevarer- og foderbrug.

Der skal desuden fremlægges oplysninger om ekspresionen af målgener i andre dele af planten, når der er anvendt vævsspecifikke promotorer, og når det er relevant for sikkerhedsvurderingen. For så vidt angår ekspresion af protein skal der som minimum tilvejebringes data fra tre vækstlokaliteter eller fra én lokalitet over tre sæsoner. Permutation (ombytning) af lokaliteter og sæsoner kan accepteres, forudsat at minimumskravet er opfyldt. Hvis insertets art begrundes det (f.eks. ved inaktivering (silencing), eller hvor biokemiske stier aktivt er blevet ændret), analyseres specifikke RNA'er eller metabolitter.

For så vidt angår inaktivering (silencing) ved hjælp af RNAi-ekspresion skal der søges efter potentielle ikke-målgener ved in silico-analyse for at vurdere, om den genetiske modifikation vil kunne påvirke ekspresionen af andre gener, der giver anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

- f) For så vidt angår stabling (*stacking*) af transformationsbegivenheder ved konventionel krydsning skal der fremlægges ekspresionsdata, så der kan foretages en vurdering af de potentielle interaktioner mellem begivenheder, som evt. er forbundet med yderligere sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til ekspresionen af protein og egenskaber i forhold til én enkelt transformationsbegivenhed. Sammenligningen skal foretages ved anvendelse af data fra planter, der er dyrket i de samme markforsøg. I individuelle tilfælde, hvor der er sikkerhedsmæssige betænkeligheder, kan der være behov for yderligere oplysninger.

1.2.2.4. Insertets genetiske stabilitet og den genetisk modificerede plantes fænotypiske stabilitet

Ansøgeren skal fremlægge oplysninger, der gør det muligt at:

- a) påvise den genetiske stabilitet ved den/de pågældende transgene locus/loci samt den fænotypiske stabilitet og arvemønsteret/arvemønstrene for den eller de indførte egenskaber
- b) hvis der er tale om stablede transformationsbegivenheder, godtgøre, at hver af de begivenheder, der er kombineret i planten, har de samme molekylære egenskaber og karakteristika som i planterne med én enkelt transformationsbegivenhed.

Ansøgeren skal i denne forbindelse fremlægge data, der dokumenterer stabilitet over flere (normalt fem) generationer eller vækstcykluser, for planter indeholdende én enkelt transformationsbegivenhed. Det er tilstrækkeligt med data fra den første og den sidste vækstcyklus. Kilden til det materiale, der er anvendt til analysen, skal angives. De tilvejebragte data skal analyseres ved brug af passende statistiske metoder.

For så vidt angår stablede transformationsbegivenheder skal der foretages en sammenligning mellem de oprindelige begivenheder og de stablede transformationsbegivenheder, idet der skal anvendes plantemateriale, som er repræsentativt for det, der er beregnet til kommerciel produktion. Ansøgeren skal fremlægge en behørig begrundelse for valget af de anvendte plantematerialer. Sammenligningen skal omfatte en sammenligning af sekvenserne af inserterne og de flankerende regioner fra henholdsvis GM-planter, der indeholder én enkelt transformationsbegivenhed, og planter indeholdende stablede transformationsbegivenheder.

Ansøgeren skal vurdere den genetiske stabilitet ved transformationsbegivenheden/transformationsbegivenhederne efter passende molekylære metoder, jf. punkt 1.2.2.2.

1.2.2.5. Potentiel risiko i tilknytning til horisontal genoverførsel

Ansøgeren skal vurdere sandsynligheden for horisontal genoverførsel fra produktet til mennesker, dyr og mikroorganismer og potentiel risiko i tilknytning hertil, når intakt(e) og funktionsdygtig(e) nukleinsyre(r) er blevet tilbage i den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof.

1.2.3. Konklusioner af den molekylære karakterisering

Den molekylære karakterisering skal give oplysninger om insertets/inserternes struktur og ekspresion og om stabiliteten ved den eller de tilsigtede egenskaber. Dette gælder også i situationer, hvor transformationsbegivenheder er stablet ved konventionelle avlsmetoder.

Det skal specifikt angives, hvorvidt den molekylære karakterisering af den eller de genetiske modifikationer giver anledning til sikkerhedsmæssige overvejelser for så vidt angår afbrydelse af endogene gener eller regulatoriske sekvenser.

Den molekylære karakterisering skal også sigte mod at klarlægge, hvorvidt den eller de genetiske modifikationer rejser spørgsmål for så vidt angår sandsynligheden for, at der vil blive produceret andre proteiner/stoffer end dem, der er påtænkt, især nye toksiner eller allergener.

Potentielle utilsigtede ændringer som omhandlet i dette punkt skal behandles i den eller de relevante supplerende dele af sikkerhedsvurderingen.

1.3. Sammenlignende analyse

Den sammenlignende analyse af sammensætningen samt de agronomiske og fænotypiske karakteristika skal sammen med den molekylære karakterisering danne udgangspunkt for tilrettelæggelsen og gennemførelsen af risikovurderingen af en ny/et nyt genetisk modificeret fødevarer/foderstof.

Målet skal være at identificere følgende ligheder og forskelle:

- a) ligheder og forskelle mellem den genetisk modificerede plante og dens konventionelle modstykke med hensyn til sammensætning, agronomisk ydeevne og fænotypiske karakteristika (tilsigtede og utilsigtede ændringer)
- b) ligheder og forskelle mellem den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof og dens/dets konventionelle modstykke med hensyn til sammensætningen.

Hvis der ikke kan findes et egnet konventionelt modstykke, kan der ikke foretages en sammenlignende sikkerhedsvurdering, og følgelig gennemføres der i sådanne tilfælde en sikkerheds- og ernæringsvurdering af den genetisk modificerede fødevarer eller det genetisk modificerede foderstof som den, der foretages af nye fødevarer omfattet af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 258/97 ⁽¹⁾, som ikke har konventionelle modstykker (f.eks. hvis den genetisk modificerede fødevarer eller det genetisk modificerede foderstof ikke er nært beslægtet med en fødevarer eller et foderstof, for hvilken/hvilket der foreligger oplysninger om langvarig sikker anvendelse, eller hvis en eller flere særlige egenskaber er indført med den hensigt at bibringe komplekse ændringer i sammensætningen af den genetisk modificerede fødevarer eller det genetisk modificerede foderstof).

1.3.1. Valg af konventionelt modstykke og yderligere komparatorer

Hvis der er tale om vegetativt formerede afgrøder, skal det konventionelle modstykke i princippet være den nærsogene sort, der er anvendt til at skabe den transgene linje.

For afgrøder, der formerer sig ved kønnet formering, skal det konventionelle modstykke have en genetisk baggrund, der svarer til den genetisk modificerede plantes. Når den genetisk modificerede plante er blevet udviklet ved tilbagekrydsning, skal der vælges et konventionelt modstykke med en genetisk baggrund, der minder mest muligt om den genetisk modificerede plantes.

Ansøgeren kan desuden inkludere en komparator med en genetisk baggrund, der ligger tættere på den genetisk modificerede plantes end det konventionelle modstykket (f.eks. en negativ segregant).

For så vidt angår herbicidtolerante genetisk modificerede planter sammenlignes tre testmaterialer med henblik på at vurdere, hvorvidt den forventede landbrugspraksis påvirker expressionen af de undersøgte endpoints, nemlig: den genetisk modificerede plante, som eksponeres for det påtænkte herbicid, det konventionelle modstykke, behandlet efter konventionelle herbicidforvaltningsmetoder, og den genetisk modificerede plante, behandlet efter den samme konventionelle herbicidforvaltningsmetode.

For så vidt angår stabile transformationsbegivenheder er det ikke altid muligt at anvende et konventionelt modstykke med en genetisk baggrund, der ligger lige så tæt på den genetisk modificerede plante som et konventionelt modstykke, der normalt anvendes til én enkelt transformationsbegivenhed. Under sådanne omstændigheder skal ansøgeren fremlægge behørig begrundelse for valget af det konventionelle modstykke med en vurdering af dets begrænsninger med hensyn til risikovurdering. Desuden kan som yderligere komparatorer medtages genetisk modificerede linjer med kun én forældreplante eller genetisk modificerede linjer, der indeholder en underkombination af de stabile transformationsbegivenheder, for hvilke der er indgivet en ansøgning, eller negative segreganter frembragt fra disse genetisk modificerede linjer. Ansøgeren skal fremlægge detaljerede oplysninger, der begrundet valget af yderligere komparatorer.

Ansøgeren skal altid fremlægge oplysninger om avlsprogrammet (herkomst) vedrørende den genetisk modificerede plante, det konventionelle modstykke og, hvis det er relevant, yderligere komparatorer sammen med en behørig begrundelse for valget heraf. Beskrivelsen af langvarig sikker anvendelse af det konventionelle modstykke skal være behørigt understøttet af både kvalitative og kvantitative data.

EFSA's videnskabelige udtalelse om retningslinjer for udvælgelse af komparatorer til risikovurdering af genetisk modificerede planter og afledte fødevarer og foderstoffer (»Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed«) ⁽²⁾ indeholder mere detaljerede retningslinjer for anvendelsen af bestemmelserne i dette punkt.

⁽¹⁾ EFT L 43 af 14.2.1997, s. 1.

⁽²⁾ EFSA Journal 2011; 9(5):2149.

1.3.2. Forsøgsplan og statistisk analyse af data fra markforsøg til sammenlignende analyse

1.3.2.1. Beskrivelse af protokollerne for forsøgsplanen

a) Principper for forsøgsplanen

Der skal udføres markforsøg til frembringelse af materiale til den sammenlignende analyse med henblik på at fastlægge, hvorvidt den genetisk modificerede plante og/eller de genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer er forskellig(e) fra de konventionelle modstykker og/eller ækvivalent(e) med ikke genetisk modificerede referencesorter med kendt langvarig sikker anvendelse.

Den sammenlignende analyse skal for hvert endpoint omfatte følgende to metoder:

- i) test for forskel til efterprøvning af, hvorvidt den genetisk modificerede plante er forskellig fra sit konventionelle modstykke og derfor vil kunne betragtes som en fare, afhængigt af, hvori den konstaterede forskel består, samt af eksponeringens omfang og art
- ii) test for ækvivalens til efterprøvning af, hvorvidt den genetisk modificerede plante er ækvivalent med ikke genetisk modificerede referencesorter, når der ses bort fra den eller de indførte egenskaber.

Ved testning for forskel er nulhypotesen, at der ikke er forskel på GMO'en og dens konventionelle modstykke, mod den alternative hypotese, at der faktisk er forskel.

Hvis der anvendes supplerende komparator(er) til risikovurderingen, skal der foretages en test for forskelle mellem den genetisk modificerede plante og hver af de supplerende komparatorer efter kravene i punkt 1.3.2.2 med henblik på test for forskellen mellem den genetisk modificerede plante og dens konventionelle modstykke.

Ved testning for ækvivalens er nulhypotesen, at forskellen mellem GMO'en og de anvendte referencesorter mindst er lig med en nærmere bestemt mindstestørrelse (jf. punkt 1.3.2.2), mod den alternative hypotese, at der ikke er nogen forskel eller en mindre forskel end det fastsatte minimum mellem GMO'en og de anvendte referencesorter.

Nulhypotesen skal forkastes, for at det kan konkluderes, at GMO'en og de anvendte referencesorter entydigt er ækvivalente for så vidt angår det undersøgte endpoint. Ækvivalensgrænserne, der anvendes ved ækvivalens-testningen, skal være behørigt repræsentative for den naturlige variation, der kan forventes for referencesorter med kendt langvarig sikker anvendelse.

b) Specifikke protokoller for forsøgsplanen

Den naturlige variation kan have flere årsager: Variation inden for en given sort skyldes miljømæssige faktorer, og variation mellem forskellige sorter opstår som følge af en kombination af genetiske og miljømæssige faktorer. For at kunne identificere og vurdere forskelle, der kun kan tilskrives genotyper, er det meget vigtigt at kontrollere miljøvariabiliteten. Forsøgsplanen for markforsøgene skal derfor omfatte ikke genetisk modificerede referencesorter, idet der skal anvendes tilstrækkeligt mange til at sikre et tilfredsstillende skøn over variabiliteten, som er en forudsætning for at kunne fastsætte ækvivalensgrænserne. Alle testmaterialer bestående af genetisk modificerede planter, konventionelle modstykker, referencesorter og, hvis det er relevant, yderligere komparatorer skal randomiseres i plots inden for et enkelt felt på hver lokalitet, sædvanligvis i et fuldstændig randomiseret eller randomiseret blokforsøg. De forskellige lokaliteter, der vælges til markforsøg, skal afspejle de forskellige klimatiske og agronomiske betingelser, som den pågældende afgrøde skal dyrkes under; valget skal begrundes udtrykkeligt. Valget af ikke genetisk modificerede referencesorter skal være passende for de valgte lokaliteter og skal begrundes udtrykkeligt. Hvis lokaliteterne omfatter en begrænset vifte af vækstbetingelser, skal ansøgeren gentage markforsøgene over mere end ét år.

Testmaterialerne i form af genetisk modificerede planter, konventionelt modstykke og, hvis det er relevant, yderligere komparatorer skal være identisk for alle forsøgsgentagelser på hver enkelt lokalitet. Desuden skal der, medmindre der foreligger en udtrykkelig begrundelse for, at dette ikke er nødvendigt, på hver lokalitet være mindst tre passende ikke genetisk modificerede referencesorter af afgrøden med kendt langvarig sikker anvendelse, som samtidig skal være identiske mellem replikater. Replikationen på hvert lokalitet er antallet af resultater for hvert testmateriale; replikationen bør aldrig være mindre end fire på en hvilken som helst lokalitet. Hvis der kun foreligger to relevante referencesorter på en given lokalitet, skal replikationen dog være seks på den pågældende lokalitet; hvis der kun foreligger én relevant referencesort, skal replikationen være otte.

Hvert markforsøg skal gentages på mindst otte lokaliteter, der er udvalgt som repræsentative for de forskellige sandsynlige recipientmiljøer, hvor planten vil skulle dyrkes. Markforsøgene kan gennemføres inden for et enkelt år eller spredes over flere år. De ikke genetisk modificerede referencesorter kan variere fra lokalitet til lokalitet, og der skal anvendes mindst seks forskellige referencesorter i hele sættet af markforsøg.

Når den genetisk modificerede plante testes sammen med andre genetisk modificerede planter af samme afgrødeart (såsom *Zea mays*), kan materialet til den sammenlignende vurdering af disse forskellige genetisk modificerede planter produceres samtidig på samme lokalitet og inden for rammerne af det samme markforsøg, ved at de forskellige genetisk modificerede planter og de(n) relevante komparator(er) placeres i den samme randomiserede blok. Dette kræver, at følgende to betingelser er overholdt til punkt og prikke:

- i) Det konventionelle modstykke og, hvis det er relevant, yderligere komparatorer skal altid være til stede sammen med den genetisk modificerede plante inden for samme blok
- ii) Alle de forskellige genetisk modificerede planter og deres komparator(er) samt alle ikke genetisk modificerede referencesorter, der anvendes til at teste ækvivalens med de pågældende genetisk modificerede planter, skal være fuldstændig randomiseret inden for hver enkelt blok.

Hvis antallet af plots pr. blok, der er nødvendige til et sådant markforsøg, overstiger 16, kan der anvendes et delvist balanceret ufuldstændigt blokforsøg med det formål at reducere antallet af plots pr. blok, ved at nogle af de genetisk modificerede planter og deres komparator(er) fjernes fra hver enkelt blok. Dette kræver, at følgende to betingelser er overholdt til punkt og prikke:

- i) Konventionelle modstykker skal altid være til stede sammen med den genetisk modificerede plante, den hører sammen med, inden for samme blok.
- ii) Alle ikke genetisk modificerede referencesorter skal være til stede i hver af de ufuldstændige blokke og være fuldstændig randomiserede med planterne og deres komparatorer(er).

Markforsøgene skal beskrives tilstrækkelig udførligt, således at der oplyses om vigtige parametre såsom forvaltningen/behandlingen af området forud for såningen, sådatoen, jordbundstype, brug af herbicider, klimatiske forhold og andre dyrknings/miljøforhold under væksten og på høsttidspunktet samt betingelserne under oplagringen af det høstede materiale.

EFSA's udtalelse om statistiske betragtninger vedrørende sikkerhedsvurdering af GMO'er («Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs») ⁽¹⁾ indeholder mere detaljerede retningslinjer for anvendelsen af bestemmelserne i dette punkt.

1.3.2.2. Statistisk analyse

Analysen af data skal fremlægges i et tydeligt format, idet der skal anvendes standardiserede videnskabelige enheder. De rådata og den programmeringskode, der er anvendt til den statistiske analyse, skal fremlægges i en redigerbar form.

Det kan være nødvendigt med datatransformation for at sikre normalfordeling og for at opnå en passende skala, hvori den statistiske effekt er additiv. For mange endpointresponsvariablers vedkommende burde logaritmisk transformation være hensigtsmæssig. I sådanne tilfælde fortolkes enhver forskel mellem det genetisk modificerede materiale og andet testmateriale som en kvotient på den naturlige skala. Giver logaritmisk transformation imidlertid ikke tilfredsstillende resultater, skal man overveje den naturlige eller en anden skala.

Den samlede variabilitet for hvert endpoint, der er observeret i markforsøgene, estimeres og fordeles efter passende statistiske modeller for at udlede to konfidensintervaller og fastsætte en nedre og en øvre ækvivalensgrænse på basis af den variabilitet, der er observeret referencesorterne imellem. Det ene konfidensinterval anvendes til testen for forskelle; det andet interval og ækvivalensgrænserne anvendes til ækvivalenstesten.

Der anvendes en blandet lineær statistisk model til beregning af konfidensintervallerne for begge test (dvs. testen for forskelle og ækvivalenstesten), mens der gøres brug af en lidt anderledes model til beregning af de ækvivalensgrænser, der skal anvendes i ækvivalenstesten.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

Der angives en indikatorvariabel (ucentreret i den blandede model) med I , således at $I = 1$ for et feltplot med ikke genetisk modificerede referencesorter, og ellers er $I = 0$. De stokastiske faktorer for model 1 bør altså være, men ikke nødvendigvis udelukkende, dem, der repræsenterer variationen: i) mellem testmaterialerne (et sæt, som omfatter den genmodificerede plante, dens konventionelle modstykke, hver af de ikke genetisk modificerede referencesorter og eventuelle supplerende komparatorer), ii) i interaktionen mellem testmaterialerne og I , iii) mellem lokaliteter og iv) mellem blokke i lokaliteterne. Model 2 skal svare til model 1, dog således at den stokastiske faktor, der repræsenterer interaktionen mellem testmaterialerne og I , er udeladt.

Den faste faktor for begge modeller bør have lige så mange niveauer, som der er testmaterialer, og repræsenterer kontrasterne mellem middelværdierne for testmaterialerne. Testmaterialerne er, jf. ovenfor, den genetisk modificerede plante, dens konventionelle modstykke, sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter og eventuelle yderligere testmaterialer. Sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter betragtes som et enkelt niveau af den faste faktor. For så vidt angår testen for forskelle er komponenten af den pågældende faste faktor kontrasten på 1 frihedsgrad mellem den genetisk modificerede plante og dens konventionelle modstykke. For så vidt angår ækvivalenstesten er komponenten af den pågældende faste faktor kontrasten på 1 frihedsgrad mellem den genetisk modificerede plante og sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter.

Både testen for forskelle og ækvivalenstesten skal gennemføres under anvendelse af sammenhængen mellem hypoteseprøvningen og konfidensgrænserne. Ækvivalenstestning skal gennemføres efter en metode med to ensidede test (TOST-metoden (*two one-sided tests*)), hvor nulhypotesen om ikke-ækvivalens forkastes, når begge konfidensgrænser falder inden for ækvivalensgrænserne. Valget af en konfidensgrad på 90 % modsvarer det sædvanlige niveau på 95 % for statistisk testning af ækvivalens.

Resultaterne af testen for forskelle og ækvivalenstesten skal angives for alle endpoints samtidig i ét eller nogle få diagrammer.

Der skal i diagrammet/diagrammerne være en linje, der angiver nul forskel mellem det genetisk modificerede materiale og dets konventionelle modstykke samt — for hvert endpoint — de justerede ækvivalensgrænser (nedre og øvre), middelforskellen mellem det genetisk modificerede materiale og dets konventionelle modstykke og konfidensintervallet for denne forskel (jf. de mulige udfald for et enkelt endpoint er vist i diagrammet i figur 1).

Når der ud over det konventionelle modstykke også anvendes andet testmateriale som komparator, vises middelforskellen mellem det genetisk modificerede materiale og den pågældende komparator, dens konfidensgrænser og dens justerede ækvivalensgrænser i diagrammet/diagrammerne for hver supplerende komparator, idet denne henføres til samme (nul)basislinje, som er defineret af det konventionelle modstykke. Nul forskel-linjen på den logaritmiske skala svarer til en enhedsmultiplikationsfaktor på den naturlige skala. Den vandrette akse skal være mærket med værdier, der nærmere angiver ændringen på den naturlige skala. Ved logaritmisk transformation vil ændringer på $2x$ og $\frac{1}{2}x$ være fordelt med lige stor indbyrdes afstand på hver side af nul forskel-linjen.

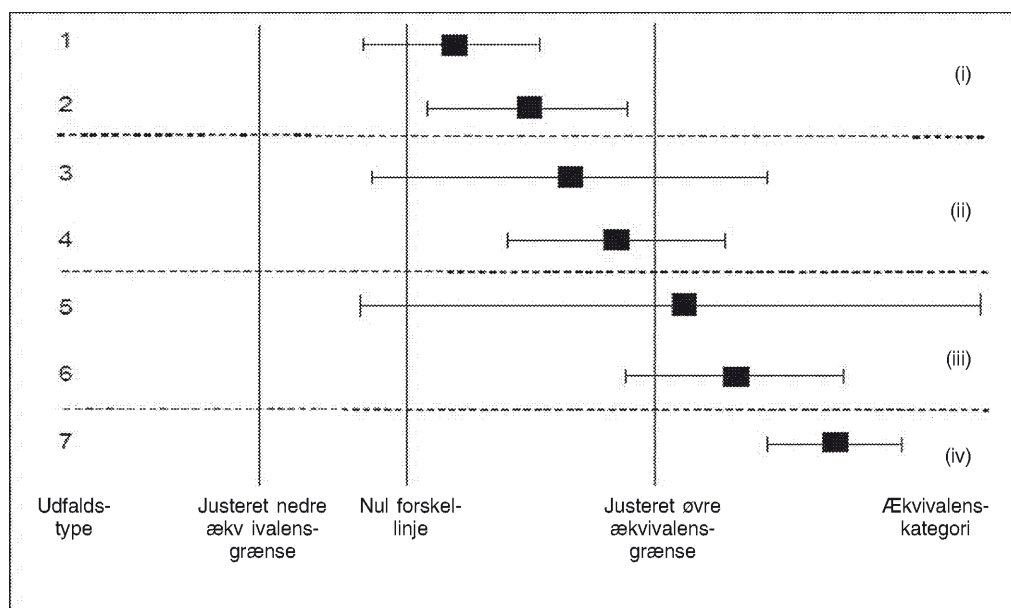
Om end en vis andel af falske signifikante forskelle er at forvente, skal ansøgeren rapportere om og diskutere alle signifikante forskelle, der er observeret mellem den genetisk modificerede afgrøde, dens konventionelle modstykke og, hvis det er relevant, andet testmateriale, med fokus på deres biologiske betydning (jf. afsnit 3 om risikokarakterisering).

Der skal ved rapporteringen gives udførlige oplysninger for hvert enkelt analyseret endpoint, med angivelse af:

- a) de antagelser, der ligger til grund for analysen
- b) udførlig beskrivelse af de valgte blandede modeller, herunder faste og stokastiske effekter
- c) resultaterne af alle test af vekselvirkninger mellem testmaterialerne og lokaliteterne
- d) faste effekter samt den relevante estimerede residualvarians, der sammenlignes med, og varianskomponenter for de stokastiske faktorer
- e) estimerede frihedsgrader
- f) eventuelle yderligere relevante statistiske oplysninger.

Der skal redegøres for de sandsynlige virkninger af andre vækstbetingelser, der ikke er undersøgt i markforsøget.

Figur 1: Forenklet udgave af et diagram over sammenlignende vurdering, som viser de syv mulige udfaldstyper for hvert enkelt endpoint. Efter justering af ækvivalensgrænserne kan en enkelt konfidensgrænse (for forskellen) bidrage visuelt til at vurdere udfaldet af begge test (testen for forskelle og ækvivalenstesten). I det illustrerede eksempel er det kun den øvre justerede ækvivalensgrænse, der vurderes. Følgende er vist: middelværdien for den genetisk modificerede afgrøde i en passende målestok (kassen), konfidensgrænserne (*whiskers*) for forskellen mellem den genetisk modificerede afgrøde og dens konventionelle modstykke (stregen viser konfidensintervallet), en lodret linje, som angiver nul forskel (til test for forskel), og lodrette linjer, som angiver de justerede ækvivalensgrænser (til test for ækvivalens). Ved udfaldstype 1, 3 og 5 kan nulhypotesen om ingen forskel ikke forkastes; ved udfaldstype 2, 4, 6 og 7 er den genetisk modificerede afgrøde forskellig fra sit konventionelle modstykke. Til ækvivalensfortolkningen er fire kategorier (i-iv) angivet: I kategori i) forkastes nulhypotesen om ikke-ækvivalens til fordel for ækvivalens; i kategori ii), iii) og iv) kan ikke-ækvivalens ikke afvises.



A. For så vidt angår test for forskel skal alle udfald fra diagrammet kategoriseres som angivet herunder, og de relevante konklusioner drages.

- i) Udfaldstype 1, 3 og 5: Konfidensintervalstregen skærer nul forskel-linjen. Nulhypotesen om ingen forskel kan ikke forkastes, og det konkluderes, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for, at den genetisk modificerede afgrøde og dens konventionelle modstykke er forskellige.
- ii) Udfaldstype 2, 4, 6 og 7: Konfidensintervalstregen skærer ikke nul forskel-linjen. Nulhypotesen om ingen forskel forkastes, og det konkluderes, at den genetisk modificerede afgrøde på væsentlige punkter er forskellig fra det konventionelle modstykke.

B. For så vidt angår test for ækvivalens skal alle udfald fra diagrammet kategoriseres som angivet herunder, og de relevante konklusioner drages.

- i) Udfaldstype 1 og 2 (kategori i), figur 1): Begge konfidensgrænser ligger mellem de justerede ækvivalensgrænser, og nulhypotesen om ikke-ækvivalens forkastes. Det konkluderes, at den genetisk modificerede afgrøde er ækvivalent med sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter.
- ii) Udfaldstype 3 og 4 (kategori ii), figur 1): Middelværdien for den genetisk modificerede afgrøde ligger mellem de justerede ækvivalensgrænser, men konfidensintervalstregen skærer mindst én af de justerede ækvivalensgrænser i diagrammet. Ikke-ækvivalens kan ikke afvises, og det konkluderes, at der er større sandsynlighed for ækvivalens mellem den genetisk modificerede afgrøde og sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter end for manglende ækvivalens.
- iii) Udfaldstype 5 og 6 (kategori iii), figur 1): Middelværdien for den genetisk modificerede afgrøde ligger uden for de justerede ækvivalensgrænser, men konfidensintervalstregen skærer mindst én af de justerede ækvivalensgrænser. Ikke-ækvivalens kan ikke afvises, og det konkluderes, at der er større sandsynlighed for manglende ækvivalens mellem den genetisk modificerede afgrøde og sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter end for ækvivalens.

- iv) Udfaldstype 7 (kategori iv), figur 1): Begge konfidensgrænser ligger uden for de justerede ækvivalensgrænser. Det konkluderes, at der er manglende ækvivalens mellem den genetisk modificerede afgrøde og sættet af ikke genetisk modificerede referencesorter.

I tilfælde af betydelig forskel og/eller manglende ækvivalens for et givent endpoint skal der foretages yderligere statistiske analyser for at vurdere, hvorvidt der er vekselvirkninger mellem et eller flere af testmateriale og den pågældende lokalitet, eventuelt ved hjælp af en simpel standard-ANOVA-test. Uanset hvilken metode der anvendes, skal de relevante oplysninger gives for hvert enkelt endpoint, med angivelse af: a) de antagelser, der ligger til grund for analysen, og, hvis det er relevant: b) frihedsgrader, c) den estimerede residualvarians for hver enkelt variationskilde samt varianskomponenter og d) eventuelle yderligere relevante statistiske oplysninger. Disse supplerende analyser har til formål at lette fortolkningen af observerede væsentlige forskelle og at undersøge potentielle vekselvirkninger mellem testmateriale og andre faktorer.

EFSA's udtalelse om statistiske betragtninger vedrørende sikkerhedsvurdering af GMO'er («Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs»⁽¹⁾) indeholder mere detaljerede retningslinjer for anvendelsen af bestemmelserne i dette punkt.

1.3.3. Udvælgelse af materiale og forbindelser til analyse

Det er af afgørende betydning at analysere plantematerialets sammensætning, når man sammenligner den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof med dens/dets konventionelle modstykke. Materialet, der skal anvendes til den sammenlignende vurdering, vælges under hensyntagen til anvendelserne af den genetisk modificerede plante og arten af den genetiske modifikation. For så vidt angår herbicidtolerante genetisk modificerede planter skal der anvendes tre testmaterialer: den genetisk modificerede plante, som eksponeres for det påtænkte herbicid, det konventionelle modstykke, behandlet efter konventionelle herbicidforvaltningsmetoder, og den genetisk modificerede plante, behandlet efter de samme konventionelle herbicidforvaltningsmetoder. Medmindre andet er behørigt begrundet, skal de relevante analyser udføres på de uforarbejdede landbrugsråvarer, idet det normalt primært er via disse, materialet kommer ind i fødevarer- og foderproduktions- og forarbejdningskæden. Om fornødent gennemføres der yderligere analyser af forarbejdede produkter (såsom fødevarer og foderstoffer, fødevarer ingredienser, fodermidler, fødevarer- og fodertilsetningsstoffer eller fødevarerområder) i de tilfælde, hvor det er relevant (jf. også punkt 1.3.6). Prøveudtagning, analyse og forberedelse af testmateriale skal gennemføres i overensstemmelse med relevante kvalitetsstandarder.

1.3.4. Sammenlignende analyse af sammensætningen

Ud over analysen af indholdet af de nye udtrykte proteiner (jf. punkt 1.2.2.3) skal analysen af sammensætningen omfatte et passende antal forbindelser. Ansøgeren skal altid som minimum fremlægge en proximatanalyse (af bl.a. vandindhold og samlet askeindhold) og en analyse af de vigtigste makro- og mikronæringsstoffer, næringshæmmende forbindelser, naturlige toksiner og allerede identificerede allergener samt andre sekundære plante-metabolitter, der er karakteristiske for bestemte afgrødeplantearter, jf. konsensusdokumenterne fra Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) om betragtninger vedrørende sammensætningen af nye plantesorter (OECD's konsensusdokumenter)⁽²⁾. Til analyse udvælges de vitaminer og mineraler, der er til stede i ernæringsmæssigt signifikante mængder, og/eller som bidrager ernæringsmæssigt signifikant til kosten i de mængder, som planten indtages i. Hvilke analyser der specifikt kræves, afhænger af arten af den undersøgte planteart, men analyserne skal under alle omstændigheder omfatte en detaljeret vurdering i overensstemmelse med, hvilke virkninger der tilsigtes med den genetiske modifikation, næringsværdien og plantens anvendelse. Ansøgeren skal være særlig opmærksom på de vigtigste næringsstoffer såsom proteiner, kulhydrater, lipider/fedtstoffer, fibre, vitaminer og mineraler. F.eks. skal der inkluderes en fedtsyreprofil for olieagtige planter (vigtigste individuelle mættede, enkeltumættede og flerumættede fedtsyrer) og en aminosyreprofil (individuelle proteinamino-syrer og de vigtigste ikke-proteinamino-syrer) for planter, der anvendes som en vigtig proteinkilde. For vegetative plantedele, der anvendes til foderbrug, er en analyse af bestanddelene i planternes cellevæg desuden påkrævet.

Ansøgeren skal ligeledes fremlægge en analyse af vigtige toksiner, der er naturligt til stede i recipientplanten og kan have negative virkninger for menneskers/dyrs sundhed, afhængigt af giftighed og mængde. Koncentrationerne af sådanne forbindelser skal vurderes efter planteart og den foreslåede anvendelse af fødevarer/foderstoffet. Også næringshæmmende forbindelser såsom fordøjelsesenzyminhibitorer og allerede identificerede allergener skal undersøges.

Karakteristikaene ved den indførte egenskab vil kunne udløse yderligere analyse af specifikke forbindelser, herunder metabolitter fra potentielt ændrede stofskifteveje. Ansøgeren skal, hvis det er relevant, overveje at inkludere andre forbindelser end de vigtigste næringsstoffer, de vigtigste toksiner, næringshæmmende stoffer og allergener identificeret ved OECD's konsensusdokumenter og begrunde valget af de pågældende forbindelser.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

⁽²⁾ http://www.oecd.org/document/15/0,3746,en_2649_34385_46726799_1_1_1_1,00.html.

1.3.5. *Sammenlignende analyse af agronomiske og fænotypiske karakteristika*

Ansøgeren skal fremlægge en sammenligning mellem den genetisk modificerede plante og dens konventionelle modstykke. Denne sammenligning skal gøre det muligt for ansøgeren at identificere utilsigtede virkninger som følge af den genetiske modifikation og skal også omfatte plantens biologi og agronomiske egenskaber, herunder fælles avlsparemetre (såsom ydeevne, plantemorfologi, blomstringstidspunkt, graddøgn til modning, varigheden af pollenets levedygtighed, forsvar over for plantepatogener og skadelige insekter og følsomhed over for abiotisk stress). Protokollerne for disse markforsøg skal overholde de specifikationer, der er fastsat i punkt 1.3.2.

Hvis transformationsbegivenheder er stablet ved konventionel krydsning, kan de agronomiske og fænotypiske karakteristika også være ændret. Mulige forskelle i fænotypiske karakteristika og agronomiske egenskaber som følge af stablede transformationsbegivenheder skal vurderes i markforsøg. Hvis det er relevant, skal ansøgeren fremlægge yderligere oplysninger om agronomiske egenskaber ved de stablede begivenheder fra yderligere markforsøg.

1.3.6. *Virkninger af forarbejdning*

Ansøgeren skal vurdere, hvorvidt det er sandsynligt, at de anvendte forarbejdnings- og/eller konserveringsteknikker vil ændre genetisk modificerede slutprodukters karakteristika i forhold til deres respektive konventionelle modstykker. Ansøgeren skal fremlægge en tilstrækkelig detaljeret beskrivelse af de forskellige forarbejdnings-teknikker med særligt fokus på de trin i processen, der kan resultere i betydelige ændringer i produktets indhold, kvalitet eller renhed.

Genetisk modifikation kan specifikt vedrøre stofskiftevejene, hvilket kan resultere i ændrede koncentrationer af ikke-proteinstoffer eller i nye metabolitter (såsom i ernæringsmæssigt forbedrede fødevarer). Vurderingen af forarbejdede produkter kan foretages sammen med vurderingen af den genetisk modificerede plante med hensyn til sikkerheden ved den genetiske modifikation, eller et forarbejdet produkt kan vurderes separat. Ansøgeren skal fremlægge en videnskabelig begrundelse for risikovurderingen af de pågældende produkter. Ansøgeren tager i hvert enkelt tilfælde stilling til, om der er behov for at fremlægge yderligere forsøgsdata.

Afhængigt af produktet skal der, hvis det er relevant, fremlægges oplysninger om sammensætning, mængden af uønskede stoffer, næringsværdi og metabolisme samt om den påtænkte anvendelse.

Afhængigt af arten af det eller de nye udtrykte proteiner skal der, hvis det er relevant, foretages en vurdering af, i hvilket omfang forarbejdningsstrinnene medfører koncentration eller eliminering, denaturering og/eller nedbrydning af det eller de pågældende proteiner i det færdige produkt.

1.3.7. *Konklusion*

Af konklusionen af den sammenlignende analyse skal følgende klart fremgå:

- a) hvorvidt de agronomiske og fænotypiske karakteristika ved den genetisk modificerede plante, under hensyntagen til naturlig variation, er forskellige fra det konventionelle modstykkets karakteristika og/eller ækvivalente med referencesorternes, når der ses bort fra den eller de indførte egenskaber
- b) hvorvidt den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstofs karakteristika med hensyn til sammensætningen, under hensyntagen til naturlig variation, er forskellige fra det konventionelle modstykkets karakteristika og/eller ækvivalente med referencesorternes, når der ses bort fra den eller de indførte egenskaber
- c) karakteristika, med hensyn til hvilke den genetisk modificerede plante eller den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof, under hensyntagen til naturlig variation, er forskellig(t) fra det konventionelle modstykke og/eller ikke ækvivalent med referencesorterne, og som det er nødvendigt at undersøge yderligere
- d) hvorvidt der i tilfælde, hvor transformationsbegivenheder er kombineret ved konventionel krydsning, er indikationer på vekselvirkninger mellem de kombinerede transformationsbegivenheder.

1.4. **Toksikologi**

De toksikologiske virkninger af ændringer af hele genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer foranlediget af den genetiske modifikation, f.eks. introduktion af nye gener, geninaktivering (*gene silencing*) eller overekspression af et endogent gen, skal vurderes.

Den toksikologiske vurdering skal:

- a) påvise, at den eller de tilsigtede virkninger af den genetiske modifikation ikke har negative virkninger for menneskers og dyrs sundhed

- b) dokumentere, at utilsigtede virkninger af den eller de genetiske modifikationer, som på basis af de forudgående sammenlignende molekylær-, sammensætnings- eller fænotypeanalyser er påvist eller antages at have fundet sted, ikke har nogen negative virkninger for menneskers eller dyrs sundhed
- c) identificere potentielle negative virkninger af nye bestanddele og fastslå det højeste dosisniveau, der ikke resulterer i negative virkninger. Der kan udledes et acceptabelt daglig indtag (ADI) af individuelle forbindelser hos mennesker fra oplysninger tilvejebragt ved et passende dyreforsøg, idet der anvendes usikkerheds- eller sikkerhedsfaktorer, hvormed der tages hensyn til forskelle mellem de undersøgte dyrearter og mennesker samt individuelle forskelle forskellige personer imellem
- d) identificere potentielle negative virkninger på hele genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer eller afklaring af usikkerhedselementer, ved hjælp af et 90-dages fodringsforsøg.

Ansøgeren skal tage stilling til arten af de toksikologiske undersøgelser, der skal gennemføres på nye bestanddele og hele genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer, på basis af resultatet af den molekylære og sammenlignende analyse, der er omhandlet i afsnit 1.2 og 1.3, nemlig de konstaterede forskelle mellem det genetisk modificerede produkt og dets konventionelle modstykke, herunder såvel tilsigtede som utilsigtede ændringer. Ansøgeren skal også vurdere resultaterne af de gennemførte toksikologiske undersøgelser med henblik på at vurdere behovet for at foretage yderligere undersøgelser af nye bestanddele eller hele genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer, jf. afsnit 1.4.4.2 og 1.4.4.3.

Ansøgeren skal tage hensyn til tilstedeværelse af nye udtrykte proteiner, eventuel tilstedeværelse af andre nye bestanddele og/eller eventuelle ændringer i mængden af naturlige bestanddele ud over normal variation. De specifikke informationskrav og teststrategier er beskrevet i punkt 1.4.1-1.4.4.

Med hensyn til ansøgninger, hvis anvendelsesområde omfatter eller er begrænset til genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, der er fremstillet af genetisk modificerede planter, skal der fremlægges toksikologiske undersøgelser af de forarbejdede produkter, undtagen hvis ansøgeren fremlægger en risikovurdering af den genetisk modificerede plante (eller relevante dele heraf), der dokumenterer sikkerheden ved denne, og der ikke er indikationer på, at de forarbejdede genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer vil være forskellige fra deres respektive konventionelle modstykker. Ansøgeren skal begrunde dette på behørig vis.

Toksikologiske undersøgelser, der har til formål at vurdere risikoen for menneskers og/eller dyrs sundhed, skal supplere hinanden. De fleste undersøgelser, der kræves til vurdering af sikkerheden ved genetisk modificerede fødevarer, kan også anvendes til vurdering af genetisk modificerede foderstoffer.

Ud over eksponeringen af forbrugere og dyr via indtagelse af fødevarer og foderstoffer skal ansøgeren rapportere om eventuelle negative virkninger, som mennesker kan blive udsat for, fordi de eksponeres for genetisk modificerede fødevarer og fodermidler i forbindelse med deres erhvervsvirksomhed, f.eks. landbrugsarbejde eller forarbejdning af frø. Der skal gennemføres relevante undersøgelser med henblik på at beskrive sådanne indikationer på potentielle negative virkninger yderligere.

Ansøgeren skal til toksicitetstest anvende internationalt anerkendte protokoller og testmetoder (jf. afsnit 1.7, tabel 1 og 2). Tilpasning af disse protokoller eller anvendelse af metoder, der adskiller sig fra disse protokoller, skal begrundes i ansøgningen.

1.4.1. Undersøgelse af nye udtrykte proteiner

Ansøgeren skal fremlægge en vurdering af alle nye udtrykte proteiner. Det beslutes i hvert enkelt tilfælde, hvilke undersøgelser der skal anvendes til klarlægning af et nyt udtrykt proteins potentielle toksicitet, afhængigt af den tilgængelige viden om, hvor proteinet stammer fra, om proteinets funktion eller aktivitet samt om dets historie for så vidt angår menneskers eller dyrs indtag af proteinet. Hvad angår proteiner, der udtrykkes i den genetisk modificerede plante, er specifik toksicitetstestning som omhandlet i dette afsnit ikke påkrævet i tilfælde, hvor der foreligger behørig dokumentation for langvarig sikker anvendelse til konsum og/eller som foder for både planten og de nye udtrykte proteiner. I sådanne tilfælde skal ansøgeren fremlægge de nødvendige oplysninger vedrørende langvarig sikker anvendelse af proteinerne.

Hvor specifik testning er påkrævet, skal det undersøgte protein være ækvivalent med det nye udtrykte protein, som det udtrykkes i den genetisk modificerede plante. Hvis der, fordi der ikke er en tilstrækkelig mængde testmateriale fra planten til rådighed, anvendes et protein, der produceres af mikroorganismer, skal det påvises, at der strukturelt, biokemisk og funktionelt er ækvivalens mellem den mikrobielle substitut og det nye udtrykte planteprotein. Der er til påvisningen af ækvivalens især behov for at sammenligne molekylvægt, aminosyresekvens, posttranslational modifikation, immunologisk reaktivitet og, for så vidt angår enzymer, enzymaktivitet. I tilfælde af forskelle mellem det i planten udtrykte protein og dets mikrobielle substitut vurderes betydningen af disse forskelle for sikkerhedsundersøgelserne.

For at dokumentere, at nye udtrykte proteiner er sikre, skal ansøgeren fremlægge følgende:

- a) En molekylær og biokemisk karakterisering af det nye udtrykte protein, herunder fastlæggelse af primær struktur, molekylvægt (f.eks. ved hjælp af massespektrometri), undersøgelser af posttranslationelle modifikationer og en beskrivelse af dets funktion. Når der er tale om nye udtrykte enzymer, skal der ligeledes fremlægges oplysninger om enzymaktiviteten, herunder temperatur og pH-værdi for optimal aktivitet, substratspecificitet og eventuelle reaktionsprodukter. Også de potentielle vekselvirkninger med andre plantebestanddele skal vurderes.
- b) En opdateret søgning efter homologi til proteiner, der vides at forårsage negative virkninger, f.eks. toksiske proteiner. En søgning efter homologi til proteiner med en normal metabolisk eller strukturel funktion kan også give værdifulde oplysninger. Det oplyses, hvilke databaser og metoder der er anvendt til søgningen.
- c) En beskrivelse af proteinets stabilitet under de relevante betingelser, der gør sig gældende under forarbejdning og oplagring, og af den forventede behandling af fødevarer/foderstoffet. Virkningerne af ændringer i temperatur og pH-værdi skal undersøges, og potentielle modifikationer af proteinerne (f.eks. denaturering) og/eller produktion af stabile proteinfragmenter fremkommet ved sådanne behandlinger skal karakteriseres.
- d) Data om resistens hos det nye udtrykte protein over for proteaser (såsom pepsin), f.eks. fra in vitro-undersøgelser under anvendelse af passende, standardiserede test. Stabile nedbrydningsprodukter skal karakteriseres og vurderes med hensyn til deres potentielle sundhedsskadelige virkninger i relation til deres biologiske aktivitet.
- e) En 28-dages undersøgelse af det nye udtrykte proteins orale toksicitet hos gnavere ved gentagen dosering. Afhængigt af resultatet af den 28-dages toksicitetsundersøgelse skal der, hvis det er relevant, fremlægges yderligere målrettede undersøgelser, herunder en analyse af immunotoksicitet.

Testning for akut toksicitet af de nye udtrykte proteiner i genetisk modificerede planter har kun begrænset merværdi for risikovurderingen af menneskers og dyrs gentagne indtagelse af genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer og skal ikke fremlægges som en del af de undersøgelser, der foretages i henhold til dette punkt.

Ansøgeren skal gennemføre undersøgelser med kombineret indgift af proteiner, når den genetiske modifikation resulterer i ekspression af to eller flere proteiner i den genetisk modificerede plante, og når der på basis af videnskabelig viden påvises en mulighed for synergistiske eller antagonistiske vekselvirkninger, der udgør en potentiel sikkerhedsrisiko.

1.4.2. Undersøgelse af andre nye bestanddele end proteiner

Ansøgeren skal fremlægge en risikovurdering af andre nye identificerede bestanddele end proteiner. Denne skal, alt efter omstændighederne i hvert enkelt tilfælde, omfatte en vurdering af proteinernes giftighed og af behovet for toksikologisk testning samt bestemmelse af proteinernes koncentration i den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof. For at fastslå sikkerheden ved nye bestanddele, for hvilke der ikke foreligger dokumentation for langvarig sikker anvendelse i fødevarer og foderstoffer, skal ansøgeren fremlægge oplysninger svarende til dem, der er beskrevet i retningslinjerne for fremlæggelse af oplysninger i forbindelse med vurdering af fødevarer-tilsætningsstoffer («Guidance for submissions for food additive evaluations by the EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food») ⁽¹⁾ af 16. august 2012 og i Kommissionens forordning (EF) nr. 429/2008 af 25. april 2008 om gennemførelsesbestemmelser til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1831/2003 for så vidt angår udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger samt vurdering og godkendelse af fodertilsætningsstoffer ⁽²⁾. Der skal blandt andet fremlægges oplysninger om et sæt nøgleundersøgelser af f.eks. metabolisme/toksikokinetik, subkronisk toksicitet, genotoksicitet, kronisk toksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet, ledsaget af alle andre relevante undersøgelser. Afsnit 1.7, tabel 1, indeholder specifikke retningslinjer for dyreforsøg. Afsnit 1.7, tabel 2, indeholder forsøgsprotokoller for genotoksicitetsundersøgelser.

1.4.3. Oplysninger om ændrede mængder af bestanddele af fødevarer/foderstoffet

Dette punkt finder kun anvendelse, hvis den tilsigtede eller utilsigtede virkning af den genetiske modifikation ville resultere i, at mængden af bestanddele af fødevarer og foderstoffer ændres mere, end hvad der kan tilskrives den naturlige variation.

⁽¹⁾ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2760.htm>.

⁽²⁾ EUT L 133 af 22.5.2008, s. 1.

For at påvise sikkerheden ved den ændrede mængde af naturlige fødevarer- og foderstofbestanddele, som f.eks. makro- og mikronæringsstoffer, næringshæmmende stoffer og naturlige toksiner samt andre sekundære plante-metabolitter, skal ansøgeren forelægge en detaljeret risikovurdering, som bygger på kendskabet til disse bestanddeles fysiologiske funktion og/eller toksiske egenskaber.

Resultatet af denne risikovurdering afgør, om og i hvilket omfang ansøgeren skal fremlægge yderligere toksikologiske undersøgelser af bestemte fødevarer- og foderstofbestanddele som supplement til det 90-dages fodringsforsøg med gnavere med hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof.

1.4.4. Undersøgelse af hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof

Ansøgeren skal primært basere sin risikovurdering af den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof på molekylær karakterisering, sammenlignende agronomisk og fænotypisk analyse og en omfattende analyse af sammensætningen samt på den toksikologiske vurdering af de identificerede tilsigtede og utilsigtede virkninger, herunder et 90-dages fodringsforsøg med gnavere med hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof, jf. punkt 1.4.4.1. Under de omstændigheder, der er beskrevet i punkt 1.4.4.2 og 1.4.4.3, skal der gennemføres yderligere toksikologiske undersøgelser af hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof.

1.4.4.1. 90-dages fodringsforsøg med gnavere med hele genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer

Ansøgeren skal inkludere et 90-dages fodringsforsøg, hvor gnavere fodres med hele fødevarer og foderstoffer, til vurdering af fødevarer og foderstoffer, der indeholder, består af eller er fremstillet af genetisk modificerede planter med én enkelt transformationsbegivenhed eller med stablede begivenheder, som ikke er opnået ved konventionel krydsning af genetisk modificerede planter indeholdende én enkelt transformationsbegivenhed.

For så vidt angår stablede transformationsbegivenheder opnået ved konventionel krydsning af genetisk modificerede planter, der indeholder en eller flere transformationsbegivenheder, skal der inkluderes et 90-dages fodringsforsøg, hvor gnavere fodres med hele fødevarer og foderstoffer, med hver af de genetisk modificerede planter med én enkelt transformationsbegivenhed, som er anvendt. Der inkluderes yderligere et 90-dages fodringsforsøg, hvor gnavere fodres med hele fødevarer og foderstoffer af den genetisk modificerede plante med stablede transformationsbegivenheder, såfremt der konstateres indikationer på potentielle negative virkninger i forbindelse med vurderingen af i) inserternes stabilitet, ii) inserternes ekspresion og iii) potentielle synergetiske eller antagonistiske virkninger af kombinationen af transformationsbegivenhederne.

Udformningen af toksicitetsundersøgelsen med genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer bør udføres i henhold til »subkronisk oral toksicitetstest — et 90-dages forsøg over gentagne orale dosers toksicitet på gnavere« (se tabel 1) efter en tilpasset protokol. I princippet skal der anvendes mindst to testdoser og en negativ kontrol. Den højeste dosis skal være den maksimalt opnåelige, uden at den forårsager ernæringsmæssig ubalance; den laveste dosis skal indeholde den/det testede fødevarer og/eller foderstof i en mængde, der altid ligger over det forventede indtag hos mennesker/måldyr. De analyserede genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer bør være relevante for det produkt, der indtages. For så vidt angår herbicidtolerante genetisk modificerede planter skal det testede materiale komme fra den genetisk modificerede plante eksponeret for det påtænkte herbicid. Når det er muligt, skal oplysninger om naturlig variation af testparametre udledes af historiske data snarere end ved inddragelse i forsøgene af referencesorter bestående af kommercielt tilgængelige fødevarer og foderstoffer fremstillet af ikke genetisk modificerede planter med kendt langvarig sikker anvendelse. Den statistiske analyse skal fokusere på påvisning af eventuelle forskelle mellem testmaterialet og kontrolprøven. Der bør anvendes en teststyrkeanalyse til at estimere, hvilken stikprøvestørrelse der skal til for at påvise en forud fastsat biologisk relevant effektstørrelse med en bestemt styrke og et bestemt signifikansniveau. Der findes nærmere retningslinjer for, hvordan undersøgelsen skal gennemføres, i EFSA's retningslinjer for gennemførelse af 90-dages undersøgelser af hele fødevarer/foderstoffers toksicitet hos gnavere ved gentagen dosering (»Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed«⁽¹⁾).

1.4.4.2. Dyreforsøg til testning for reproduktions- og udviklingstoksicitet

Når oplysninger, der kræves i henhold til punkt 1.4.1, 1.4.2 og 1.4.3, vedrørende den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof peger i retning af potentiel reproduktionstoksicitet, udviklingstoksicitet eller kronisk toksicitet, eller hvis 90-dages-fodringsforsøget med gnavere giver indikationer på negative virkninger (såsom funktionelle og/eller histologiske forandringer i neurologiske, endokrine, reproduktive eller immunologiske væv/organer), gennemføres der passende testning. Protokollerne for testning for reproduktionstoksicitet, udviklingstoksicitet og kronisk toksicitet (jf. afsnit 1.7, tabel 1) kan tilpasses til undersøgelse af hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof.

Da 90-dages-fodringsforsøget med gnavere udelukkende har til formål at påvise virkninger for reproduktionsorganernes vægt og histopatologi hos voksne individer og ikke gør det muligt at påvise andre virkninger på reproduktion eller udvikling, skal hele fødevarer/foderstoffet underkastes testning ud over et 90-dages fodringsforsøg med gnavere, hvis der er konstateret farer for så vidt angår sådanne virkninger.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2011; 9(12):2438.

1.4.4.3. Andre dyreforsøg til klarlægning af genetisk modificerede fødevarers og foderstoffers sikkerhed og karakteristika (jf. også punkt 1.6.1 og 1.6.2)

Der skal forelægges fodringsforsøg af arter i målgruppen, når oplysninger, der kræves i henhold til punkt 1.4.1, 1.4.2 og 1.4.3, vedrørende den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof eller 90-dages-fodringsforsøget med gnavere giver formodning om negative virkninger. Forsøgene skal fokusere på sikkerheden ved nye bestanddele (nye udtrykte proteiner og andre nye bestanddele), på identifikation og karakterisering af utilsigtede virkninger og på de ernæringsmæssige virkninger af alle tilsigtede, væsentlige ændringer i den genetisk modificerede plantes sammensætning (jf. også afsnit 1.6).

Forsøg af denne type begrænses til plantematerialer, der egner sig til at indgå i dyrenes kost, og som ernæringsmæssigt kan matches med et egnet kontrolfoder.

1.4.4.4. Fortolkning af betydningen af dyreforsøg

Relevante virkninger observeret i dyreforsøg skal vurderes af eksperter med henblik på at identificere potentielle konsekvenser for menneskers og dyrs sundhed og for at vurdere deres betydning for sikkerheden ved den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof. Denne vurdering kan understøttes af supplerende oplysninger og betragtninger. Der bør lægges vægt på det forhold, at visse virkninger kan være specifikke for forsøgsdyret, men ikke for mennesker, som følge af forskelle arterne imellem.

Ansøgeren skal især tage stilling til dosis/virkningsforholdene for parametre, der er blevet ændret (dvs. øgede doser/tilsvarende stigninger i ændringerne), eftersom disse er en stærk indikation på, at virkning af den testede forbindelse. Hvis en forskel kun kan konstateres ved den højeste anvendte dosis, skal det overvejes at inkludere andre faktorer for at fastslå, hvorvidt der er en sammenhæng med behandlingen. Oplysninger om baggrundsvariabiliteten for en given parameter kan tilvejebringes af ansøgeren på grundlag af data for andre dyr af samme art/stamme, der er testet i samme eller andre forsøg, eller fra internationalt harmoniserede databaser.

I forsøg, hvor der anvendes dyr af begge køn, kan forandringer, der kun finder sted i dyr af det ene køn, stadig være relevante indikatorer for en virkning, afhængigt af den parameter, der ændres, og den mekanisme, hvorved forandringen kan være blevet forårsaget. F.eks. kan dyr af det ene køn være mere — eller ligefrem specifikt — udsat for ændringer forårsaget af en given bestanddel end dyr af det modsatte køn, hvilket f.eks. gælder for endokrine virkninger.

Ansøgeren skal også identificere eventuelle indbyrdes sammenhænge mellem observerede ændringer i individuelle parametre, som kan forstærke indikationerne på, at en virkning har fundet sted. F.eks. vil leverskader, som kan observeres i selve leveren som forandringer i histopatologi, makroskopisk patologi og organvægt, også tydeligt kunne ses af de ændrede mængder af visse forbindelser, der stammer fra leveren, såsom enzymer eller bilirubin (i serum).

Med hensyn til den mulige årsag til en observeret virkning skal sandsynligheden for en årsagssammenhæng tages i betragtning, ikke kun for testforbindelsen, men også for andre faktorer, som også kan have påvirket resultaterne (såsom faldende kropsvægt som følge af et reduceret indtag af mindre velsmagende kost). Data, der understøtter en hypotese om en årsagssammenhæng mellem testforbindelsen og virkninger i forsøgsdyr, kan bl.a. omfatte prognosedata om sandsynlige virkninger fra in vitro- og in silico-forsøg samt dosis/virkningsforhold observeret i dyreforsøget.

1.4.5. Konklusion af den toksikologiske vurdering

I konklusionen af den toksikologiske vurdering skal det angives, hvorvidt:

- a) potentielle negative virkninger, der er påvist i andre dele af sikkerhedsvurderingen, er blevet bekræftet eller afvist
- b) de tilgængelige oplysninger om det eller de nye udtrykte proteiner og andre nye bestanddele, der er fremkommet ved den genetiske modifikation, giver indikationer på potentielle negative virkninger, navnlig hvorvidt og ved hvilke dosisniveauer de negative virkninger er påvist i specifikke undersøgelser
- c) oplysningerne om naturlige bestanddele, der er til stede i andre mængder, end det er tilfældet i det konventionelle modstykke, giver indikationer på potentielle negative virkninger, navnlig hvorvidt og ved hvilke dosisniveauer de negative virkninger er påvist i specifikke undersøgelser
- d) der er påvist negative virkninger i undersøgelser af hele den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof, og ved hvilke dosisniveauer.

Ansøgeren skal vurdere resultatet af den toksikologiske vurdering på grundlag af det forventede indtag af den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof (jf. afsnit 2).

1.5. Allergenicitet

Fødevareallergi er en negativ reaktion på fødevarer og er et alvorligt folkesundhedsproblem. Fødevareallergi adskiller sig fra toksiske reaktioner og intolerans. Allergi er en patologisk afvigelse i immunresponset på et bestemt stof, som kun berører nogle mennesker, hos hvem en kombination af ændringer i miljøet og genetiske anlæg har resulteret i allergisk sensibilisering.

Hos personer med allergi kan ganske små mængder af en fødevare, som langt størstedelen af befolkningen kan tåle, undertiden fremkalde både alvorlige symptomer og dødsfald. Det er ikke allergenet som sådan, men derimod den allergiske persons afvigende reaktion over for allergenet, der forårsager den sundhedsskadelige virkning.

Fødevareallergi kan forårsages af forskellige immunmekanismer. IgE-medieret fødevareallergi er dog den almindeligste form for fødevareallergi; det er denne form, der forårsager de alvorligste reaktioner, og den eneste form, der forårsager livstruende reaktioner. Det er IgE-medieret fødevareallergi, der har været fokus på i forbindelse med risikovurdering af GMO'ers allergenicitet. Det er væsentligt at nævne, at fødevareallergi omfatter to separate faser: først *sensibilisering*, hvor der ikke opstår symptomer, men hvor immunsystemets evne til at reagere øges drastisk, og senere *udløsning (provokation)* med kliniske manifestationer.

Når allergenet eller allergenerne, dvs. den sensibiliserende fødevare eller fødevarebestanddel, indtages, nedbrydes det/de til en vis grad af fordøjelsesenzymer, absorberes af mavetarmsystemets slimhinder (små mængder endda af mundens slimhinde) og bearbejdes i immunsystemets specialiserede celler, hvorefter det bringes sammen med de reagerende immunceller, som frembringer et immunrespons. Sensibilisering kan også forekomme, hvis fødevareallergenet kommer i kontakt med huden eller indåndes.

Størstedelen af de bestanddele, der giver fødevarer og pollen allergifremkaldende egenskaber, er proteiner. Visse proteolyseprodukter, nemlig peptidfragmenter, kan bevare en del af det native proteins allergenicitet og kan derfor også betragtes som allergener.

Den specifikke allergirisiko ved GMO'er er forbundet med: i) eksponering for nye udtrykte proteiner, som kan være til stede i spiselige dele af planterne eller i pollen; dette punkt vedrører transgenets biologiske herkomst; og ii) ændringer i allergeniciteten af hele planter og produkter fremstillet heraf, f.eks. som følge af overekspression af naturlige endogene allergener som en utilsigtet virkning af den genetiske modifikation; dette afsnit vedrører selve recipientplantens biologi.

EFSAs videnskabelige udtalelse af 30. juni 2010 om vurdering af allergeniciteten af genetisk modificerede planter og mikroorganismer samt afledte fødevarer og foderstoffer («Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed») ⁽¹⁾ indeholder mere detaljerede retningslinjer for anvendelsen af bestemmelserne i dette punkt.

1.5.1. Vurdering af det nye udtrykte proteins allergenicitet

Allergenicitet ikke er en iboende, fuldt forudsigelig egenskab hos et givent protein, men derimod en biologisk aktivitet, som forudsætter en vekselvirkning med personer, der er disponeret for allergi i kraft af deres arveanlæg. Allergenicitet afhænger derfor af den genetiske diversitet og variabilitet hos atopikere. Allergiske reaktioners hyppighed, sværhedsgrad og specificitet afhænger samtidig af geografiske og miljømæssige faktorer. Grundet denne mangel på fuldstændig forudsigelighed er det nødvendigt at tage stilling til flere forskellige aspekter i allergicitetsvurderingen for at tilvejebringe et samlet evidensgrundlag, der begrænser usikkerheden vedrørende det eller de pågældende proteiner til et minimum.

Når man undersøger de strukturelle karakteristika og de biologiske og fysisk-kemiske egenskaber ved et nyt udtrykt protein, er det meget vigtigt, at det undersøgte protein er ækvivalent med det nye udtrykte protein i den genetisk modificerede plante med hensyn til struktur og aktivitet. Undersøgelser udført med oprensede målproteiner fremstillet ved ekspression i organismer såsom *Escherichia coli* kan accepteres, forudsat at den mikrobielle substituents egenskaber er identiske med egenskaberne hos det protein, der udtrykkes i planten, således at der tages hensyn til alle posttranslationelle modifikationer, som specifikt forekommer i planten.

Ansøgeren skal kontrollere, hvorvidt kilden til transgenet er allergen. Når det indsatte genetiske materiale stammer fra hvede, rug, byg, havre eller dermed beslægtede kornsorter, skal ansøgeren tillige undersøge de nye udtrykte proteiner for deres mulige rolle i forbindelse med udløsning af cøliaki eller andre enteropatii, der ikke er IgE-medieret. Hvor transformationsbegivenheder er blevet stablet, skal ansøgeren fremlægge en vurdering af enhver sandsynlighed for øget allergenicitet hos mennesker og dyr i hvert enkelt tilfælde. Disse potentielle virkninger kan forårsages af additive, synergistiske eller antagonistiske virkninger af genprodukterne.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(7):1700.

Ansøgeren skal følge en integreret, sag til sag-tilgang — dvs. en bevisvægtet fremgangsmåde — ved vurderingen af nye udtrykte proteiners potentielle allergenicitet. Denne fremgangsmåde skal omfatte følgende:

- a) En sammenligning af aminosyrers sekvenshomologi i henholdsvis det nye udtrykte protein og kendte allergener

Der skal i hvert enkelt tilfælde foretages en søgning efter sekvenshomologier og/eller strukturelle ligheder mellem det udtrykte protein og kendte allergener for at påvise eventuel IgE-krydsreaktivitet mellem det nye udtrykte protein og kendte allergener. Ansøgeren skal sikre, at databasernes kvalitet og dækning ikke findes bedre. Det alignmentbaserede kriterium med en sekvensidentitet på 35 % i forhold til et kendt allergen over et vindue af mindst 80 aminosyrer betragtes som mindstekravet. Alle sekvensalignmentparametre, der er anvendt i analysen, skal oplyses, herunder beregningen af procentuel identitet (PID). Beregningen af PID foretages på et vindue af 80 aminosyrer med gaps, således at indsatte gaps betragtes som manglende overensstemmelse. I visse tilfælde kan der, ved vurdering af korte peptidfragmenter såsom ORF'er, foretages en søgning efter sekvenser af identiske eller kemisk til hinanden svarende aminosyrerester. Denne søgning må dog, på grund af sin meget begrænsede følsomhed/specificitet, ikke rutinemæssigt anvendes til påvisning af potentielle lineære IgE-bindende epitoper.

- b) Specifik serumscreening

Når der er indikationer på sekvenshomologi eller strukturelle ligheder, findes der en vigtig procedure til vurdering af sandsynligheden for, at eksponering for de nye udtrykte proteiner vil fremkalde en allergisk reaktion hos personer, der allerede er sensibiliseret over for krydsreaktive proteiner, på basis af in vitro-test, i hvilke det måles, i hvilket omfang specifikt IgE fra serum fra allergiske patienter er i stand til at binde testproteinene eller -proteinerne. IgE-responset hos mennesker varierer fra person til person med hensyn til specificitet og affinitet. Navnlig IgE-antistoffernes specificitet til de forskellige allergener i en given fødevarer/kilde og/eller til de forskellige epitoper, der er til stede på et givent protein, kan variere fra allergiker til allergiker. For at optimere testens følsomhed skal der anvendes individuelle sera fra velkarakteriserede personer med allergi. Ansøgeren skal foretage specifik serumscreening i følgende tilfælde:

- i) Kilden til det indsatte gen anses for allergen, selv hvis der ikke er påvist sekvenshomologi for det nye udtrykte protein med et kendt allergen, eller
- ii) det vides ikke, om kilden er allergen, men sekvenshomologi eller strukturelle ligheder giver indikationer på en forbindelse mellem det nye udtrykte protein og et kendt allergen.

Specifik serumscreening udføres med individuelle sera fra personer med en dokumenteret og velkarakteriseret allergi over for kilden eller det potentielt krydsreagerende allergen ved hjælp af relevante immunokemiske test. IgE-bindingsassays (f.eks. radio- eller enzym-allergisorbent-assay (RAST eller EAST), enzymbundet immunosorbent-assay (ELISA) og elektroforese, efterfulgt af immunblotting med specifikke IgE-holdige sera) er egnede metoder.

- c) Pepsinresistens og in vitro-fordøjelighedstest

Allergene proteiner har længe været anset for at være stabile over for proteasenedbrydning. Selv om det er fastslået, at der ikke eksisterer en absolut sammenhæng, er proteiners resistens over for pepsin nedbrydning et supplerende kriterium, som der skal tages hensyn til i den bevisvægtede tilgang til vurdering af allergenicitet. Pepsinresistenstesten udføres normalt under ret standardiserede forhold, med lav pH og store andele pepsin i forhold til protein. Det er almindeligt anerkendt, at pepsinresistenstesten ikke afspejler de fysiologiske betingelser for nedbrydningen. Fordøjeligheden af de nye udtrykte proteiner i specifikke befolkningsgrupper, f.eks. hos børn og hos personer med fordøjelsesproblemer, kan vurderes ved hjælp af in vitro-fordøjelighedstest under andre betingelser. Eftersom det protein, der er kodet af de nye indsatte gener, vil være til stede i produktet som en kompleks matrix, skal der i yderligere in vitro-fordøjelighedstest tages hensyn til virkningerne af eventuelle vekselvirkninger mellem proteinet og andre bestanddele af matricen samt virkningerne af forarbejdningen. Afhængigt af resultatet af in vitro-fordøjelighedstesten skal der foretages en sammenligning af de intakte, de varmedenaturerede og de pepsinfordøjede proteiner til IgE-binding, da ændret fordøjelighed kan påvirke det nye udtrykte proteins allergenicitet.

- d) Yderligere undersøgelser

Selv om der ikke hidtil er valideret yderligere test, såsom cellebaserede assays eller in vivo-test på dyremodeller, til lovgivningsmæssige formål, kan disse test give nyttig supplerende information, f.eks. om potentialet hos det nye udtrykte protein til at forårsage de novo-sensibilisering.

1.5.2. *Vurdering af allergeniciteten af den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof*

Når recipientplanten vides at være allergen, skal ansøgeren vurdere enhver potentiel ændring i allergeniciteten af den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof ved at sammenligne allergenets repertoire med dets konventionelle modstykkets repertoire. I den forbindelse skal især potentiel overekspression af naturlige endogene allergener i den genetisk modificerede plante undersøges.

Ansøgeren skal følge en sag-tilgang ved sådanne undersøgelser alt efter de tilgængelige oplysninger om recipientplantens allergifremkaldende potentiale. Der anvendes generelt analysemetoder såsom proteomik under anvendelse af sera fra allergiske personer som prober. Sera fra klinisk velkarakteriserede personer med allergi, som er referencemateriale i IgE-bindingsundersøgelser, vil i nogle tilfælde kun være til rådighed i begrænset antal og mængde. For at begrænse brugen af humane sera til et minimum kan der tilvejebringes vigtige foreløbige oplysninger om sandsynligheden for en utilsigtet ændring af den genetisk modificerede plantes samlede allergenicitet ved at anvende sera fra dyr, der er sensibiliseret i forsøg under veldefinerede betingelser, og ved at medtage relevante påviste endogene allergener i den sammenlignende analyse af sammensætningen.

Ansøgeren skal desuden fremlægge oplysninger om forekomsten af allergi hos personer, der arbejder med eller kommer i kontakt med eller i nærheden af dyrkning af genetisk modificerede planter, i det omfang sådanne oplysninger foreligger.

1.5.3. *Adjuvansevne*

Adjuvanter er stoffer, som, når de indgives sammen med et antigen, forbedrer immunresponsen over for dette antigen og derfor også kan forstærke det allergiske respons. I tilfælde, hvor kendte funktionelle aspekter ved det nye udtrykte protein eller strukturel lighed med kendte stærke adjuvanter kan give formodning om mulig adjuvansaktivitet, skal ansøgeren vurdere de pågældende proteiners mulige rolle som adjuvanter. For så vidt angår allergener kan vekselvirkninger med andre bestanddele af fødevarematricen og/eller forarbejdning ændre en adjuvants struktur og biotilgængelighed og således ændre dens biologiske aktivitet.

1.5.4. *Konklusion af allergenicitetsvurderingen*

I konklusionen af allergenicitetsvurderingen skal det angives:

- a) hvorvidt det er sandsynligt, at det eller de nye proteiner er allergene
- b) hvorvidt det er sandsynligt, at den genetisk modificerede fødevare/det genetiske modificerede foderstof er mere allergent end dens/dets konventionelle modstykke.

Når der er en sandsynlighed for øget allergenicitet som følge af den genetiske modifikation, skal den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof karakteriseres yderligere på baggrund af det forventede indtag (jf. afsnit 2). Ansøgeren skal foreslå passende betingelser for markedsføring (f.eks. overvågning efter markedsføringen og mærkning).

1.6. **Ernæringsmæssig vurdering**

1.6.1. *Mål for den ernæringsmæssige vurdering*

Ansøgeren skal fremlægge en ernæringsmæssig vurdering for at dokumentere, at:

- a) markedsføringen af den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof ikke er ernæringsmæssigt ufordelagtig for dyr eller mennesker. Denne vurdering skal bl.a. beskrive betydningen i ernæringsmæssig henseende af nye udtrykte proteiner, andre nye bestanddele og ændringer i mængden af fødevare- og foderstofbestanddele samt potentielle ændringer i forbrugernes eller dyrets kost samlet set
- b) utilsigtede virkninger af den genetiske modifikation, som på basis af de forudgående molekylær-, sammensætnings- eller fænotypeanalyser, der er foretaget i overensstemmelse med afsnit 1.2 og 1.3, er påvist eller kan antages at have fundet sted, ikke har influeret negativt på næringsværdien af den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof.

For så vidt angår stabile transformationsbegivenheder, der er kombineret ved konventionel krydsning, skal ansøgeren fremlægge en vurdering af de potentielle ændringer i næringsværdien, som vil kunne forårsages af synergistiske eller antagonistiske virkninger af genprodukterne, herunder ændringer i sammensætningen. Dette kan være særlig relevant, hvis den kombinerede ekspression af de nye indsatte gener har uventede virkninger på biokemiske synteseveje.

1.6.2. *Aspekter, der skal tages hensyn til med henblik på ernæringsmæssig vurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer*

Den ernæringsmæssige vurdering af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer skal omfatte:

- a) de genetisk modificerede fødevarers/foderstoffers sammensætning med hensyn til indholdet af næringsstoffer og næringshæmmende stoffer (jf. undersøgelserne af sammensætningen som beskrevet i afsnit 1.3)
- b) biotilgængeligheden og den biologiske effektivitet af næringsstoffer i fødevaren/foderstoffet under hensyntagen til de potentielle påvirkninger fra transport, oplagring og forventet behandling af fødevaren og foderstoffet
- c) det forventede indtag af fødevaren/foderstoffet (jf. afsnit 2) og virkningerne heraf i ernæringsmæssig henseende.

Har den sammenlignende analyse afdækket karakteristika ved den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstofs sammensætning, som er forskellige fra det konventionelle modstykke og/eller ikke er ækvivalente med referencersorternes karakteristika, skal den ernæringsmæssige betydning heraf vurderes på grundlag af den aktuelle videnskabelige viden. Hvis denne vurdering lader konkludere, at der er ernæringsmæssig ækvivalens mellem den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof og dens/dets konventionelle modstykke, er der ikke behov for yderligere undersøgelser. Hvis vurderingen af de oplysninger, der er tilvejebragt med den sammenlignende analyse, derimod ikke muliggør en konklusion om den ernæringsmæssige ækvivalens, skal der gennemføres yderligere ernæringsmæssige undersøgelser. Der skal gennemføres sammenlignende vækstundersøgelser med unge individer af hurtigt voksende dyrearter (f.eks. slagtekyllinger som dyremodel for ikke-drøvtyggere, lam for drøvtyggere eller andre hurtigt voksende arter).

1.6.3. *Ernæringsmæssige undersøgelser af genetisk modificerede fødevarer*

Ansøgeren skal træffe afgørelse om behovet for og udformningen af ernæringsmæssige undersøgelser på grundlag af den eller de indførte egenskaber, resultatet af den sammenlignende analyse og 90-dages-fodringsforsøget, hvis det foreligger. Der kan tilvejebringes supplerende oplysninger om næringsværdien fra sammenlignende undersøgelser af vækstforøgelsen hos andre dyrearter, f.eks. slagtekyllinger, til ernæringsmæssig vurdering af genetisk modificerede foderstoffer. Ved gennemførelse af ernæringsmæssige undersøgelser skal kontrolfoderet omfatte det konventionelle modstykke og eventuelt supplerende komparatorer. For så vidt angår herbicidtolerante genetisk modificerede planter skal det testede materiale komme fra den genetisk modificerede plante eksponeret for det påtænkte herbicid.

Genetisk modificerede fødevarer, der er modificeret med henblik på at give forbrugeren sundhedsmæssige fordele i forhold til konventionelle fødevarer, vil kunne gavne bestemte befolkningsgrupper eller delpopulationer og samtidig udgøre en risiko for andre. I tilfælde, hvor det er nødvendigt at fastlægge en ændret biotilgængelighed, som potentielt vil kunne være problematisk for visse delpopulationer, skal indholdet af næringsstoffet i fødevaren bestemmes under hensyntagen til alle de forskellige former, forbindelsen kan forekomme i. Metoderne til undersøgelse af biotilgængeligheden vælges i hvert enkelt tilfælde alt efter næringsstoffet eller andre bestanddele, fødevaren, der indeholder disse bestanddele, samt sundheden, ernæringstilstanden og kostvanerne i den eller de befolkningsgrupper, der forventes at ville indtage fødevaren.

1.6.4. *Ernæringsmæssige undersøgelser af genetisk modificerede foderstoffer*

Ansøgeren skal træffe afgørelse om behovet for og udformningen af yderligere ernæringsmæssige undersøgelser på grundlag af den eller de indførte egenskaber, resultatet af den sammenlignende analyse og i givet fald 90-dages-fodringsforsøget. Der kan tilvejebringes supplerende oplysninger om næringsværdien fra sammenlignende undersøgelser af vækstforøgelsen hos andre dyrearter, f.eks. slagtekyllinger, til ernæringsmæssig vurdering af genetisk modificerede foderstoffer. Ved gennemførelse af ernæringsmæssige undersøgelser skal kontrolfoderet omfatte det konventionelle modstykke og eventuelt supplerende komparatorer.

Når der er tale om genetisk modificerede foderstoffer med forbedrede ernæringsmæssige karakteristika, skal der udføres fodringsforsøg af målarter af dyr bestemt til fødevarerproduktion for at vurdere indvirkningen på foderet. Hvad angår genetisk modificerede planter, der er modificeret for at forbedre indholdet og biotilgængeligheden af næringsstoffer, skal der udføres forsøg af målarter af dyr bestemt til fødevarerproduktion med henblik på at bestemme biotilgængeligheden af individuelle næringsstoffer i den genetisk modificerede plante i forhold til dens konventionelle modstykke. For genetisk modificerede planter, der specifikt er modificeret med henblik på at forbedre dyrenes ydelse via øget næringsstoffæthed (f.eks. øget indhold af olie) eller opnå en højere koncentration af et bestemt næringsstof (f.eks. en essentiel aminosyre eller et vitamin), skal der sammensættes et passende kontrolfoder af plantens konventionelle modstykke ved hertil at tilsætte det pågældende næringsstof i en mængde, der svarer til den, som er opnået med ændringerne i den genetisk modificerede plante. For så vidt angår sideprodukter (såsom mel af oliefrø), hvorfra den ingrediens, som den genetiske modifikation vedrører, er blevet ekstraheret, kan disse sammenlignes med sideprodukter fremstillet af det konventionelle modstykke.

Fodringsforsøg med målarter skal omfatte vækst- og/eller slutfedningsperioden indtil slagtetidspunktet for kyllinger, svin og fedekvæg, størstedelen af laktationscyklen for malkekøer eller æglægningscyklen for æglæggende høner eller vagtler. For foderstoffer, der udelukkende er beregnet til akvakultur, gennemføres vækstundersøgelser med akvatiske arter såsom karper, havkat, laksefisk eller typiske planteædere.

Når det er relevant, skal der fremlægges forsøg med forskellig udformning, der dokumenterer, at den ernæringsmæssigt forbedrede genetisk modificerede plante har den forventede næringsværdi. Den nøjagtige forsøgsplan og det statistiske system, der anvendes til fodringsforsøg med dyr bestemt til fødevareproduktion med henblik på at undersøge næringsværdien af genetisk modificerede foderstoffer, der er modificeret for at forbedre ernæringsmæssige karakteristika, fastlægges i overensstemmelse med, hvilken dyreart der er tale om, og hvilken type planteegenskaber der undersøges, samt omfanget af de forventede virkninger. Forsøgskosten skal sammensættes på en sådan måde, at de vigtigste målte endpoints påvirkes af en forskel i mængden og/eller tilgængeligheden af det pågældende næringsstof. Endpointmålingerne fastlægges i overensstemmelse med, hvilken målarart der anvendes i forsøget, men skal omfatte foderindtag, kropsvægt, dyrenes ydeevne og biotilgængeligheden af næringsstoffer.

Rapporten om fodringsforsøg ⁽¹⁾ fra arbejdsgruppen under EFSA's GMO-panel indeholder mere detaljerede retningslinjer for anvendelsen af bestemmelserne i dette punkt.

1.6.5. Konklusion af den ernæringsmæssige vurdering

I konklusionen af den ernæringsmæssige vurdering skal det angives, hvorvidt den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof, under hensyntagen til naturlig variation, er ækvivalent med dens/dets konventionelle modstykke med hensyn til næringsværdi.

Ansøgeren skal vurdere resultatet af den ernæringsmæssige vurdering på baggrund af det forventede indtag af den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof (jf. afsnit 2).

1.7. Standardiserede retningslinjer for toksicitetstest

Ansøgeren skal til toksicitetstest anvende internationalt anerkendte retningslinjer og testmetoder som beskrevet i Kommissionens forordning (EF) nr. 440/2008 af 30. maj 2008 om fastlæggelse af forsøgsmetoder i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 om registrering, vurdering og godkendelse af samt begrænsninger for kemikalier (REACH) ⁽²⁾ (jf. tabel 1 og 2). En ikke-udtømmende liste over validerede testmetoder, som skal anvendes i det fornødne omfang, eventuelt i en tilpasset form, til toksikologisk undersøgelse af GMO'er, findes i tabel 1 og 2.

Testmetodernes ydeevne afhænger af arten af de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, arten af den genetiske modifikation og derved fremkomne tilsigtede og utilsigtede ændringer, den påtænkte anvendelse og eksponering/indtag samt af den foreliggende viden. Visse af disse test er udviklet til vurdering af risici på arbejdspladsen (jf. afsnit 1.4 og 1.5).

Tabel 1

Ikke-udtømmende liste over validerede testmetoder for kemikalier, jf. forordning (EF) nr. 440/2008, som kan anvendes i en eventuelt tilpasset form til toksikologisk undersøgelse af GMO'er

Betegnelse	Henvi­snin­g til meto­den i del B i bilaget til forordning (EF) nr. 440/2008
AKUT TOKSICITET (DERMAL)	B.3.
HUDSENSIBILISERING	B.6.
TOKSICITET VED GENTAGEN DOSERING (28 DAGE, ORAL)	B.7.
TOKSICITET VED GENTAGEN DOSERING (28 DAGE, DERMAL)	B.9.
SUBKRONISK ORAL TOKSICITETSTEST — ET 90-DAGES FORSØG OVER GENTAGNE ORALE DOSERS TOKSICITET PÅ GNAVERE	B.26.
UNDERSØGELSE AF KRONISK TOKSICITET	B.30.

⁽¹⁾ EFSA, 2008-rapport fra arbejdsgruppen under EFSA's GMO-panel om fodringsforsøg, 2008. *Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed. The role of animal feeding trials.* Food and Chemical Toxicology 46 (2008), s. 2-70.

⁽²⁾ EUT L 142 af 31.5.2008, s. 1.

Betegnelse	Henvi sning til metoden i del B i bilaget til forordning (EF) nr. 440/2008
KARCINOGENICITETSUNDERSØGELSE	B.32.
KOMBINERET UNDERSØGELSE AF KARCINOGENICITET/KRONISK TOKSICITET	B.33.
REPRODUKTIONSTOKSICITETSUNDERSØGELSE I EN GENERATION	B.34.
REPRODUKTIONSTOKSICITETSUNDERSØGELSE I TO GENERATIONER	B.35.
TOKSIKOKINETIK	B.36.
NEUROTOKSICITETSUNDERSØGELSE I GNAVERE	B.43.

Tabel 2

Genotoksicitetsundersøgelser, jf. forordning (EF) nr. 440/2008

Betegnelse	Henvi sning til metoden i del B i bilaget til forordning (EF) nr. 440/2008
MUTAGENICITET — IN VIVO-TEST FOR KROMOSOMABERRATIONER I KNOGLEMARV HOS PATTEDYR	B.11.
MUTAGENICITET — IN VIVO-TEST FOR MIKROKERNER I ERYTHROCYTTER HOS PATTEDYR	B.12.
MUTAGENICITET: TILBAGEMUTATIONSTEST MED BAKTERIER	B.13/14.
MUTAGENICITETSTESTNING OG SCREENING FOR KARCINOGENICITET — GENMUTATION — SACCHAROMYCES CEREVISIAE	B.15.
MITOTISK REKOMBINATION — SACCHAROMYCES CEREVISIAE	B.16.
DNA-SKADE OG DNA-REPARATION — IKKE PLANLAGT DNA-SYNTSE — PATTEDYRCELLER IN VITRO	B.18.
MUTAGENICITET — IN VITRO-TEST FOR GENMUTATION I PATTEDYRCELLER	B.17.
SØSTERKROMATIDOMBYTNING (SCE) IN VITRO	B.19.
CELLETRANSFORMATIONSTEST — PATTEDYRCELLER IN VITRO	B.21.
TEST FOR KROMOSOMABERRATIONER I SPERMATOGONIER HOS PATTEDYR	B.23.

2. VURDERING AF EKSPONERINGS — FORVENTET INDTAG/OMFANG AF ANVENDELSEN

Et skøn over det forventede indtag skal indgå som et væsentligt element i risikovurderingen af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer og er også påkrævet ved den ernæringsmæssige vurdering. Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om den tilsigtede funktion, rolle i kosten og det forventede omfang af anvendelsen i EU af de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer. Desuden angives det forventede koncentrationsområde for aktivt modificerede nyproducerede proteiner eller eksisterende planteproteiner i de(n) genetisk modificerede fødevar(e) og foderstof(fer), der skal markedsføres.

På grundlag af repræsentative data om forbruget af produkter fra de respektive konventionelle planter skal ansøgeren estimere det forventede gennemsnitlige og maksimale indtag af de genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer. Der kan anvendes sandsynlighedsbaserede metoder til at fastlægge intervaller af sandsynlige værdier frem for enkeltværdier eller punktestimater. Ansøgeren skal identificere og tage hensyn til særlige grupper af EU-populationen med en forventet højere eksponering og skal tage hensyn til sådanne højere eksponeringsniveauer i risikovurderingen. Gøres der brug af antagelser i eksponeringsvurderingen, skal disse beskrives. Vurderingen baseres på de nyeste metoder og passende forbrugsdata. Som supplerende input til vurderingen af indtaget kan der anvendes oplysninger om import- og produktionsmængder.

Ansøgeren skal ved egnede metoder bestemme koncentrationerne af de nye udtrykte proteiner, andre nye bestanddele samt endogene fødevare- og foderstofbestanddele, hvis koncentrationer er blevet ændret i de dele af den genetisk modificerede plante, der er bestemt til fødevare- eller foderbrug, som et resultat af den genetiske modifikation (f.eks. som følge af ændrede stofskeftveje). Det forventede indtag af disse bestanddele skal estimeres under hensyntagen til påvirkningerne fra forarbejdning, oplagring og forventet behandling af den/det pågældende fødevare/foderstof, f.eks. potentiel akkumulering eller reduktion. I tilfælde, hvor den genetiske modifikation har resulteret i en ændret mængde af en naturlig bestanddel, eller hvis en ny bestanddel forekommer naturligt i andre fødevarer og foderstoffer, vurderes den forventede ændring i det samlede indtag af denne bestanddel med udgangspunkt i såvel realistiske scenarier som worst case-scenarier.

Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om menneskers/dyrs kendte eller forventede indtag af tilsvarende genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer og om andre kilder til eksponering for de henholdsvis nye og naturlige bestanddele, herunder eksponeringsmængder og -hyppighed og andre faktorer, der har indflydelse på eksponeringen.

3. RISIKOKARAKTERISERING

3.1. Indledning

Ansøgeren skal basere sin risikokarakterisering af genetisk modificerede planter og fødevarer/foderstoffer på data tilvejebragt ved fareidentifikation og farekarakterisering samt på oplysninger om eksponering/indtag. Ansøgeren skal sikre, at risikokarakteriseringen er dækkende, ved at tage hensyn til al tilgængelig dokumentation fra en række analyser, herunder molekylæranalyse, analyser af fænotypiske og agronomiske karakteristika, analyser af sammensætning og toksicitet og testning for allergenicitet. Ansøgeren skal tage hensyn til indikationer, der udledes af risikokarakteriseringen, som kan nødvendiggøre særlige aktiviteter vedrørende overvågning efter markedsføringen af genetisk modificerede fødevarer eller foderstoffer.

Ansøgeren skal i forbindelse med risikokarakteriseringen dokumentere, at identifikationen og karakteriseringen af farer er tilendebragt. Ansøgeren skal tage stilling til og redegøre for kvaliteten af eksisterende data og oplysninger. Det skal af denne redegørelse klart fremgå, hvorledes der er taget hensyn til disse oplysninger ved fastlæggelsen af den endelige risikokarakterisering.

Ansøgeren skal fremlægge skøn over de usikkerheder, der er forbundet med hver enkelt undersøgelse samt med risikovurderingens forskellige faser. Ansøgeren skal kvantificere dem i så høj grad som muligt. Der sondres mellem usikkerheder, der afspejler naturlig variation i biologiske parametre (herunder udsving i følsomheden hos bestemte populationer), og mulige responsvariationer arterne imellem.

Alt efter spørgsmålet, der skal behandles, og de tilgængelige oplysninger skal ansøgeren foretage en kvalitativ og om muligt en kvantitativ risikokarakterisering. Betingelserne for den estimerede risiko og de relevante usikkerheder skal afgrænses så præcist som muligt.

3.2. Aspekter, som der skal tages stilling til i forbindelse med risikokarakteriseringen

Afhængigt af arten af den genetiske modifikation skal ansøgeren, hvis det er relevant, foretage en integreret risikovurdering af genetisk modificerede planter i overensstemmelse med afsnit 3.1. Denne risikovurdering skal gennemføres med udgangspunkt i det enkelte tilfælde afhængigt af den modificerede plante og arten af den genetiske modifikation, praksis med hensyn til dyrkningen af den genetisk modificerede plante og anvendelserne af den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof. Ansøgeren skal tage hensyn til de forskellige aspekter, der er behandlet i forbindelse med trinnene fareidentifikation, farekarakterisering og eksponering. Ansøgeren foretager en samlet evaluering af resultaterne af disse betragtninger i forbindelse med risikokarakteriseringen. Listen over emner i dette afsnit er ikke udtømmende.

3.2.1. Molekylær karakterisering

Det er vigtigt at vurdere donor og recipientplantens karakteristika og tidligere anvendelse, når det skal afgøres, hvorvidt der er behov for specifikke analyser, såsom forekomst af specifikke toksiner eller allergener i den ikke-modificerede recipientplante, som utilsigtet vil kunne øges som følge af den genetiske modifikation.

Ansøgeren skal fremlægge og diskutere transformationsprotokoller og strategier for molekylær karakterisering samt de anvendte metoders specificitet og følsomhed i forhold til den tilsigtede samt muligvis utilsigtet indsættelse og ekspresion af genskvenser.

Hvis der ved analysen af sekvenser er identificeret en potentiel fare, skal ansøgeren påvise, hvordan fremgangsmåder som bioinformatikanalyse, analyser af sammensætning og agronomiske analyser samt eventuelt fodringsforsøg med hele den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof bidrager til sikkerhedsvurderingen. Værdien af de opnåede resultater skal evalueres i lyset af den tilgængelige viden om, hvordan genomdatabaserne over den pågældende afgrødeart eller beslægtede arter er opbygget og fungerer.

For så vidt angår genetisk modificerede planter indeholdende stabile transformationsbegivenheder skal der foretages en evaluering af de yderligere risici, der muligvis opstår som følge af kombinationseffekten af de stakkede gener.

3.2.2. *Sammenlignende analyse*

Det første mål for den sammenlignende analyse er at identificere eventuelle forskelle mellem den genetisk modificerede plante og dens konventionelle modstykke og, hvis det er relevant, yderligere komparatorer. Det andet mål for den sammenlignende analyse er at identificere eventuel manglende ækvivalens mellem den genetisk modificerede plante og dens referencesorter. Forskellene og/eller den manglende ækvivalens bør vurderes med hensyn til deres mulige virkning for fødevare- og foderstofsikkerheden og ernæringsmæssige egenskaber, idet der tages hensyn til naturlig variation. Den estimerede risiko og dermed forbundne usikkerhed bør være så præcis som mulig og tages i betragtning.

Ansøgeren skal godtgøre, at den sammenlignende analyse af den genetisk modificerede plante og dens konventionelle modstykke med hensyn til deres karakteristika for så vidt angår agronomi, morfologi og sammensætning er foretaget i overensstemmelse med kravene i denne forordning. Valget af konventionelt modstykke og, hvis det er relevant, yderligere komparatorer skal begrundes.

3.2.3. *Fødevare- og fødersikkerheden i forbindelse med indtagelse*

Ansøgeren skal vurdere de tilvejebragte data for at estimere mulige kortsigtede og langsigtede risici for menneskers eller dyrs sundhed ved indtagelse af genetisk modificerede fødevarer eller foder med hensyn til ekspresion af nye proteiner/metabolitter samt væsentlige ændringer i mængden af de oprindelige plante proteiner/metabolitter i genetisk modificerede fødevarer/foderstoffer. Denne evaluering skal omfatte en grundig analyse af hver enkelt undersøgelse og den samlede informationsmængdes relevans og begrænsninger.

Ansøgeren skal undersøge intervallet af observerede niveauer for forbindelser, der vides at forekomme i det konventionelle modstykke og i referencesorter. Variabiliteten kan skyldes forskelle, der er genotypeafhængige, miljøafhængige eller forårsaget af genotype x's vekselvirkninger med miljøet. Der kan desuden tages hensyn til intervallet af observerede niveauer i en bred vifte af fødevarer og foderstoffer, der er repræsentative for menneskers og dyrs ernæring, for så vidt som det afspejler de mængder af den pågældende forbindelse, som forbrugere vil kunne blive eksponeret for.

Hvis det konstateres, at individuelle bestanddele og/eller hele den/det genetisk modificerede fødevare/foderstof fremkalder negative virkninger i specifikke undersøgelser, skal der fremlægges oplysninger om dosis/virkningsforhold, tærskelværdier, forsinket indtræden af negative virkninger, risici for bestemte befolkningsgrupper og brug af usikkerhedsfaktorer ved ekstrapolering af data fra dyr til mennesker.

Ansøgeren skal tage stilling til data om karakteristika ved de nye forbindelser, der forekommer i den genetisk modificerede plante, herunder potentielle biologiske virkninger i mennesker og dyr. Hvis de pågældende forbindelser har kendte sundhedsskadelige virkninger, og der i lovgivningen specifikt er fastsat maksimalgrænseværdier for forekomst af disse forbindelser i planten eller produkter heraf, skal der tages hensyn til disse grænseværdier. Ellers tages der hensyn til referenceværdierne for acceptabelt eller tolerabelt indtag, såsom det acceptable daglige indtag (ADI) eller den øvre grænse for sikkert indtag (UL), i forhold til det forventede indtag. Indtages forbindelsen allerede via fødevarer uden negative virkninger, betragtes forbrugernes indtag via en almindelig kost som sikkert.

Ansøgeren skal vurdere oplysningerne om virkningerne af forarbejdning af de nye forbindelser. Potentiel akkumulering/depletion i fødevarer og foderstoffer, der indgår i menneskers eller dyrs ernæring, skal tages i betragtning. Ansøgeren skal også vurdere betydningen af forskelle som følge af kemiske reaktioner, der vides at forekomme under forarbejdningsbetingelser.

I tilfælde, hvor der er foretaget mere komplekse genetiske modifikationer, f.eks. ved overførsel af flere gener i én enkelt genkonstruktion, retransformation af allerede eksisterende genetisk modificerede linjer og stabling af transformationsbegivenheder ved konventionel krydsning af genetisk modificerede forældreplanter, skal ansøgeren fremlægge og diskutere strategier for vurdering af eventuelle risici i tilknytning til potentielle vekselvirkninger mellem de nye udtrykte proteiner, nye metabolitter og oprindelige plantebestanddele. Ved vurderingen skal der tages hensyn til alle tilgængelige oplysninger, herunder de nye udtrykte proteiners virkningsmekanisme, den genetisk modificerede plantes molekylære karakteristika og karakteristika med hensyn til sammensætning/agronomi og resultaterne af toksicitetsundersøgelser og fodringsforsøg.

Ansøgeren skal vurdere de oplysninger, der er tilvejebragt til vurdering af det allergifremkaldende potentiale hos nye udtrykte proteiner i genetisk modificerede planter, for så vidt angår indførelse af nye allergene proteiner i fødevare- og foderplanter og potentiel fremkaldelse af allergiske reaktioner hos følsomme individer, samt oplysninger, der dokumenterer, at den genetiske modifikation ikke forårsager utilsigtede ændringer i endogene allergene proteiners karakteristika og/eller ekspresionsniveauer i den genetisk modificerede fødevare. Især skal valget af testmodeller begrundes med hensyn til specificitet, forudsigelighed og valideringsstatus.

Med hensyn til skøn over indtaget af genetisk modificerede fødevarer skal ansøgeren vurdere de anvendte metoder for så vidt angår usikkerhederne i forbindelse med forudberegningen af langtidsindtaget. Der skal sættes særlig fokus på genetisk modificerede planter, der har til formål at ændre fødevarens og foderets ernæringsmæssige karakteristika. Behovet for overvågning efter markedsføringen af disse genetisk modificerede produkter skal diskuteres som en mekanisme, der gør det muligt at påvise ændringer i mønstret for det samlede indtag af den modificerede fødevarer i praksis og at fastslå, i hvilket omfang disse har fundet sted, samt hvorvidt produktet har fremkaldt kendte (bi)virkninger eller uventede bivirkninger. Hvis overvågning efter markedsføringen vurderes at være påkrævet, skal der fremlægges oplysninger om pålideligheden, følsomheden og specificiteten af de metoder, der foreslås anvendt.

3.3. Resultatet af risikokarakteriseringen

Ansøgeren skal i overensstemmelse med artikel 4 og 16 i forordning (EF) nr. 1829/2003 sikre, at den endelige risikokarakterisering klart dokumenterer følgende:

- a) Den/det genetisk modificerede fødevarer/foderstof har ingen negative virkninger for menneskers eller dyrs sundhed.
- b) Den genetisk modificerede fødevarer afviger ikke fra den fødevarer, som den er bestemt til at erstatte, i et sådant omfang, at den ved normal indtagelse vil være ernæringsmæssigt ufordelagtig for forbrugeren.
- c) Den genetisk modificerede fødevarer vildleder ikke forbrugeren.
- d) Det genetisk modificerede foderstof skader ikke og vildleder ikke forbrugeren ved at ændre de særlige kendetegn for animalske produkter.
- e) Det genetisk modificerede foderstof afviger ikke fra det foderstof, som det er bestemt til at erstatte, i et sådant omfang, at det ved normal indtagelse vil være ernæringsmæssigt ufordelagtig for dyr eller mennesker.

Ansøgeren skal klart angive, hvilke antagelser der er anvendt i risikovurderingen for at forudsige sandsynligheden for og sværhedsgraden af negative virkninger i en given population, samt arten og omfanget af de usikkerheder, der er forbundet med fastlæggelsen af disse risici.

Ansøgeren skal også udførligt begrunde, hvorfor der er eller ikke er fremlagt et forslag til mærkning, jf. artikel 13, stk. 2, litra a), og stk. 3, og artikel 25, stk. 2, litra c), og stk. 3, i forordning (EF) nr. 1829/2003.

BILAG III

VALIDERING AF METODER TIL PÅVISNING, IDENTIFIKATION OG KVANTITATIV BESTEMMELSE AF TRANSFORMATIONSBEIGIVENHEDEN SAMT KRAV VEDRØRENDE KONTROLPRØVER OG DET CERTIFICEREDE REFERENCEMATERIALE

1. INDLEDNING

1. Med henblik på gennemførelse af artikel 5, stk. 3, litra i) og j), og artikel 17, stk. 3, litra i) og j), i forordning (EF) nr. 1829/2003 fastsættes der i dette bilag krav vedrørende:
 - a) den eller de forelagte metoders ydeevnekarakteristika
 - b) tekniske krav vedrørende den type oplysninger, ansøgeren skal fremlægge for at dokumentere, at de pågældende krav er opfyldt
 - c) prøver af fødevarer og foderstoffer samt kontrolprøver hertil
 - d) certificeret referencemateriale.
2. Ansøgeren skal inkludere oplysninger om selve metoden og om metodeprøvningen, som ansøgeren har gennemført.
3. Ansøgeren skal også tage hensyn til yderligere vejledning og oplysninger om arbejdsgangene i forbindelse med valideringen, der stilles til rådighed af EU-referencelaboratoriet, jf. artikel 32 i forordning (EF) nr. 1829/2003, bistået af Det Europæiske Net af GMO-laboratorier (¹).

2. DEFINITIONER

I dette bilag forstås ved:

- a) »certificeret referencemateriale«: referencemateriale som omhandlet i artikel 5, stk. 3, litra j), og artikel 17, stk. 3, litra j), i forordning (EF) nr. 1829/2003; omfatter ethvert materiale eller stof, som har en eller flere egenskabsværdier, der er blevet certificeret til kalibrering eller kvalitetskontrol af metoder. Det ledsages af et certifikat, hvoraf værdien af den specificerede egenskab og den dermed forbundne usikkerhed fremgår, og som indeholder en erklæring om metrologisk sporbarhed
- b) »krav til metodens ydeevne«: mindstekrav til den ydeevne, metoden skal have, når EU-referencelaboratoriet har fuldført valideringsundersøgelsen i overensstemmelse med internationalt anerkendte tekniske bestemmelser.

3. METODEVALIDERING

3.1. Oplysninger om metoden

- A. Metoden/metoderne skal henvise til alle metodetrin, der er nødvendige for at analysere det pågældende fødevarer/fodermateriale, jf. artikel 5, stk. 3, litra i), og artikel 17, stk. 3, litra i), i forordning (EF) nr. 1829/2003.

Metodetrinene skal for en given fødevarer eller et givent foderstof omfatte metoder til DNA-ekstraktion og efterfølgende kvantitativ bestemmelse i et realtids-PCR-system (polymerasekædereaktion). I så fald udgør hele processen fra ekstraktion til PCR-teknikken en metode. Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om hele metoden.

- B. Ansøgeren kan henvise til validerede protokoller, hvis sådanne findes og er relevante, for de metodemoduler, der er anvendt i analysen, f.eks. en protokol for DNA-ekstraktion fra en bestemt matrix.

I så fald skal ansøgeren fremlægge forsøgsdata fra en intern validering, hvor metodemodulet med et positivt resultat er blevet anvendt på en måde, der er relevant for ansøgningen om tilladelse.

(¹) <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>.

C. Ansøgeren skal godtgøre, at metoden/metoderne opfylder følgende krav:

1. Metoden/metoderne skal være specifik(ke) for transformationsbegivenheden (i det følgende benævnt »begivenhedsspecifik(ke)«, og de(n) må derfor kun fungere for den/det pågældende genetisk modificerede organisme eller GM-baserede produkt og må ikke fungere, hvis de(n) anvendes på andre, allerede tilladte transformationsbegivenheder; ellers kan metoden ikke anvendes til entydig påvisning/identifikation/kvantitativ bestemmelse. Dette dokumenteres ved et udvalg af andre godkendte transgene transformationsbegivenheder og konventionelle modstykker. Denne prøvning skal omfatte nært beslægtede transformationsbegivenheder.
2. Metoden/metoderne skal anvendes på prøver af fødevarer eller foderstoffer, på kontrolprøverne og på det certificerede referencemateriale.
3. Ansøgeren skal ved udviklingen af påvisningsmetoden tage hensyn til følgende dokumenter:
 - a) Fødevarer — Analysemetoder til bestemmelse af genetisk modificerede organismer og afledte produkter — Generelle krav og definitioner: ISO 24276
 - b) Fødevarer — Analysemetoder til bestemmelse af genetisk modificerede organismer og afledte produkter — Nukleinsyreekstraktion: ISO 21571
 - c) Fødevarer — Analysemetoder til bestemmelse af genetisk modificerede organismer og afledte produkter — Kvantitative nukleinsyrebaseerede metoder: ISO 21570
 - d) Fødevarer — Analysemetoder til bestemmelse af genetisk modificerede organismer og afledte produkter — Kvalitative nukleinsyre-baserede metoder: udkast til europæisk standard ISO 21569.
4. Der skal i metoden også tages hensyn til de mere detaljerede krav i henhold til de fælles kriterier, der er fastsat af EU-referencelaboratoriet og Det Europæiske Net af GMO-laboratorier for mindstekrav til ydeevnen af analysemetoder til GMO-testning. Disse kriterier indgår i vejledningen fra EU-referencelaboratoriet.

D. Med henblik på gennemførelsen af artikel 5, stk. 3, litra i), og artikel 17, stk. 3, litra i), i forordning (EF) nr. 1829/2003 skal ansøgeren fremlægge den eller de kvantitative begivenhedsspecifikke påvisningsmetoder for det genetisk modificerede materiale. Ansøgeren skal diskutere påvisningsmetodernes gyldighed og begrænsninger for de forskellige typer fødevarer og foderstoffer (de forskellige matricer), som forventes at blive markedsført.

E. Ansøgeren skal fremlægge en komplet og detaljeret beskrivelse af metoden.

Følgende punkter skal behandles specifikt af ansøgeren:

1. Videnskabeligt grundlag: Ansøgeren skal fremlægge en oversigt over principperne for, hvordan metoden fungerer. Denne oversigt skal indeholde henvisninger til relevante videnskabelige publikationer.
2. Metodens anvendelsesområde: Ansøgeren skal angive, hvilke matricer (f.eks. forarbejdede fødevarer, råvarer), hvilken type prøver og hvilket procentinterval metoden kan anvendes for.
3. Arbejdsgange i forbindelse med metoden: Det skal oplyses, hvilket udstyr der kræves til anvendelse af metoden, både til selve analysen og til forberedelse af prøverne. Der skal endvidere anføres supplerende oplysninger om eventuelle særlige aspekter, der har afgørende betydning for anvendelsen af metoden.
4. Protokol: Ansøgeren skal fremlægge en komplet optimeret metodeprotokol. Protokollen skal omfatte alle de detaljer, der kræves, så metoden kan overføres og anvendes selvstændigt i andre laboratorier.
5. En prognosemodel (eller et tilsvarende værktøj), som der er behov for til at fortolke resultater og drage slutninger, skal beskrives detaljeret. Ansøgeren skal give instrukser for korrekt anvendelse af modellen.
6. Ansøgeren skal fremlægge avlsprogrammer, der skal anvendes til produktion af genetisk modificerede fødevarer og foderstoffer, og deres indvirkning på fortolkningen af resultaterne.

3.2. Oplysninger om den metodeprøvning, ansøgeren har gennemført

- A. Ansøgeren skal fremlægge alle disponible og relevante data om den metodeoptimering og -prøvning, der er gennemført. Oplysningerne og resultaterne skal — når det er muligt og relevant — fremlægges ved anvendelse af de ydeevneparametre, der er omhandlet under punkt 3.1.C.4. Ansøgeren skal tillige fremlægge en oversigt over den afprøvning, der er gennemført, og de vigtigste resultater samt alle data, herunder også afvigende observationer (outliers).
- B. Ansøgeren skal sikre, at de fremlagte oplysninger dokumenterer metodens robusthed med henblik på overføring til andre laboratorier. I dette øjemed skal ansøgeren fremlægge resultaterne af prøvning af metoden, som skal være gennemført af mindst ét laboratorium, som ikke må være det laboratorium, der har udviklet metoden.
- C. Ansøgeren skal fremlægge følgende oplysninger om udviklingen og optimeringen af metoden:
1. afprøvede primerpar og, hvis det er relevant, probe, herunder en begrundelse for, hvordan og hvorfor det foreslåede primerpar er blevet valgt
 2. prøvning af stabilitet — dokumenteres ved fremlæggelse af forsøgsresultater fra prøvning af metoden med forskellige plantesorter
 3. specificitet — dokumenteres ved fremlæggelse af hele insertsekvensen i et standardiseret elektronisk format samt baseparrene for de flankerende værtssekvenser med henblik på at gøre det muligt for EU-laboratoriet at vurdere specificiteten af den foreslåede metode ved at foretage homologisøgninger i en molekyledatabase
 4. præcision — den relative standardafvigelse for repeterbarhed skal være mindre end eller lig med 25 % i forhold til vægtprocenten over hele metodens måleområde.
- D. Ansøgeren skal, ud over de oplysninger, der kræves i henhold til del A, B og C, fremlægge følgende oplysninger om prøvningen:
1. deltagende laboratorier, analysetidspunkt og beskrivelse af forsøgsplanen, herunder nærmere oplysninger om antal kørsler, prøver, replikater osv.
 2. beskrivelse af laboratorieprøverne (såsom størrelse, kvalitet, udtagningsdato), positive og negative kontroller samt certificeret referencemateriale, plasmider og lignende, som er blevet anvendt
 3. beskrivelse af de fremgangsmåder, der er anvendt til at analysere prøvningsresultater og outliers
 4. evt. særlige observationer, der er gjort under prøvningen
 5. henvisninger til relevant litteratur og tekniske bestemmelser, der er anvendt i forbindelse med prøvningen.

3.3. Prøver af fødevarer og foderstoffer samt kontrolprøver hertil

Med henblik på gennemførelsen af artikel 5, stk. 3, litra j), og artikel 17, stk. 3, litra j), i forordning (EF) nr. 1829/2003 skal ansøgeren sammen med de oplysninger, der kræves i henhold til afsnit 1, 2 og 3 i dette bilag, endvidere fremlægge prøver af de pågældende fødevarer og foderstoffer samt kontrolprøver hertil af en type og i en mængde, der specificeres af EU-referencelaboratoriet for den pågældende ansøgning om tilladelse.

De oplysninger, der ledsager kontrolprøverne, skal omfatte oplysninger om forædlingen af den plante, der er anvendt til fremstilling af kontrolprøverne, og om insertets/inserternes zygotitet.

Ansøgeren kan anvende samme råvare til fremstilling af henholdsvis certificeret referencemateriale og kontrolprøver.

4. CERTIFICERET REFERENCEMATERIALE

Det certificerede referencemateriale skal være fremstillet i overensstemmelse med ISO-retningslinje 34 (generelle krav til referencematerialeproducenters kompetence) af en producent, der er akkrediteret i henhold til ISO-retningslinje 34.

Ansøgeren skal fremlægge oplysninger om, hvor der er adgang til referencematerialet. Disse skal ledsages af relevante oplysninger, der dokumenterer, at det certificerede referencemateriale vil være tilgængeligt i hele tilladelsens gyldighedsperiode. Med henblik på verifikation og værditildeling skal der anvendes en metode, der er blevet korrekt valideret (jf. ISO/IEC 17025: Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriets kompetence).

Usikkerhederne skal estimeres i overensstemmelse med ISO-retningslinjen for at udtrykke måleusikkerhed (GUM).

De vigtigste karakteristika ved disse internationalt anerkendte tekniske bestemmelser er følgende:

1. Beholdere til genetisk modificeret referencemateriale:

- a) Beholdere til genetisk modificeret referencemateriale (som f.eks. flasker, glas og ampuller) skal være tætte og mindst indeholde den oplyste mængde materiale.
- b) Det genetisk modificerede referencemateriales kommutabilitet skal sikres.
- c) Emballagen skal passe til formålet.
- d) Mærkning skal være tydelig og af god kvalitet.

2. Undersøgelse af homogenitet

- a) Prøverne skal være passende homogene.
- b) Flaskernes homogenitet i forhold til hinanden skal undersøges.
- c) Flaskernes eventuelle heterogenitet i forhold til hinanden skal tages i betragtning i den samlede estimerede usikkerhed for referencematerialet. Dette krav gælder, selv hvis der ikke forekommer nogen statistisk signifikant variation mellem flaskerne. I så fald skal metodevariationen eller den faktiske beregnede variation mellem flaskerne, alt efter hvilken der er størst, medregnes i den samlede usikkerhed.

3. Undersøgelse af stabilitet

- a) Prøverne skal have en passende stabilitet.
- b) Det skal ved relevant statistisk ekstrapolering for det genetisk modificerede referencemateriale dokumenteres, at stabiliteten ligger inden for den anførte usikkerhed; usikkerheden i forbindelse med denne dokumentation udgør en del af den estimerede usikkerhed ved referencematerialet. Anførte værdier er kun gyldige i et begrænset tidsrum og skal underkastes overvågning med hensyn til stabilitet.

4. Batchkarakterisering

1. Metoderne til verifikation og certificering skal:

- a) anvendes under metrologisk gyldige betingelser
- b) være teknisk korrekt valideret inden brug
- c) have en præcision og en korrekthed, der er kompatibel med målmaterialets usikkerhed.

2. De enkelte sæt målinger skal:

- a) kunne spores til de oplyste henvisninger
- b) om muligt være ledsaget af en erklæring om usikkerhed.

3. Deltagende laboratorier skal:

- a) have den fornødne kompetence til at gennemføre arbejdet

- b) kunne opnå sporbarhed til de fornødne oplyste henvisninger
- c) kunne vurdere deres måleusikkerhed
- d) have etableret et tilstrækkeligt effektivt og relevant kvalitetssikringssystem.

5. Endelig opbevaring:

1. For at undgå nedbrydning af prøver efter fremstilling heraf skal alle prøver opbevares under betingelser, der er fastlagt med henblik på endelig opbevaring af genetisk modificeret certificeret referencemateriale, inden målingerne påbegyndes.
2. Ellers skal de transporteres fra sted til sted, mens de hele tiden opbevares på en måde, som bevisligt ikke påvirker de anførte værdier.

6. Udarbejdelse af et certifikat for certificeret referencemateriale:

Der skal udarbejdes et certifikat ledsaget af en certificeringsrapport, der indeholder alle relevante oplysninger, som er relevante for brugeren, og som denne har behov for.

Certifikatet og rapporten skal stilles til rådighed, når det genetisk modificerede certificerede referencemateriale distribueres.

De oplysninger, der ledsager det certificerede referencemateriale, skal omfatte oplysninger om forædlingen af den plante, der er anvendt til fremstilling af det certificerede referencemateriale, og om insertets/inserternes zygotitet.

Den certificerede værdi af GMO-indholdet angives i massefraktion og om muligt i kopiantal pr. haploidgenomækvivalent.

Certificerede værdier (f.eks. mængden af genetisk modificeret materiale udtrykt i vægtprocent) skal kunne spores til oplyste henvisninger og være ledsaget af en erklæring om den ekspanderede usikkerhed, som er gyldig i hele det genetisk modificerede certificerede referencemateriales holdbarhedsperiode.
