

> Retouradres: RIVM/VSP/BGGO, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

RIVM/VSP/Bureau GGO
Antonie van
Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.ggo-
vergunningverlening.nl

Contactpersoon
Bureau GGO

T 030 274 2793
F 030 274 4401
bggo@rivm.nl

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

Uw kenmerk

Ontwerpbeschikking GGO IM-MV 15-011_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu (hierna: de Staatssecretaris) heeft op 10 juli 2015 een aanvraag, gedateerd 9 juli 2015, van Intervet International B.V., te Boxmeer ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 15-011.

1.2 Het gaat om een aanvraag om een vergunning voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden, als bedoeld in artikel 3.7, eerste lid, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (hierna: Besluit ggo). De aanvraag heeft betrekking op een vaccinatiestudie met genetisch gemodificeerd *Herpes virus of turkeys* (HVT) in kippen en kippeneieren.

1.3 In deze studie wordt een levend recombinant cel-geassocieerd virus gebruikt. Het uitgangsvirus is het HVT virus, afgeleid van stam FC-126. In de HVT vector is een gen gekloneerd van het *Newcastle disease virus* (NDV) dat codeert voor het F eiwit en een gen gekloneerd van het *Infectious Bursal Disease Virus* (IBDV) dat codeert voor het VP2 eiwit, resulterend in de vector HVT-ND-IBD. Hierdoor is het de verwachting dat er immuniteit tegen NDV, IBDV en *Marek's Disease virus* (MDV) opgebouwd wordt in de kippen. Het doel van de studie is om de veiligheid en werkzaamheid van het HVT-ND-IBD vaccin te onderzoeken onder veldomstandigheden. Het algemene doel is het ontwikkelen van een vaccin tegen ND, IBD en de ziekte van Marek bij kippen.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in de gemeenten Boxmeer en Aalten.

2. BEOORDELINGSKADER

2.1 Een studie waarbij genterapie wordt toegepast in proefdieren valt onder de doelbewuste introductie voor overige doeleinden.

¹ Voor definities van gebruikte begrippen zie ook artikel 1 van de vergunning.

Wettelijk kader

2.2 Het wettelijk beoordelingskader voor aanvragen om een vergunning voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden bestaat uit paragraaf 9.2.2 van de Wet milieubeheer en hoofdstuk 3 van het Besluit ggo.

2.3 Uit artikel 3.2, eerste lid, van het Besluit ggo volgt de bevoegdheid om te beslissen op aanvragen om een vergunning als bedoeld in dat artikel voor de doelbewuste introductie voor overige doeleinden.

2.4 Een vergunning voor de doelbewuste introductie voor overige doeleinden kan slechts om een beperkt aantal redenen worden geweigerd (zie artikel 9.2.2.3, tweede lid, van de Wet milieubeheer). Het belang van de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu is in dit geval het enige, rechtstreeks bij deze beschikking betrokken belang dat kan worden meegewogen. Voorschriften en beperkingen mogen slechts in het belang van de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu aan de vergunning worden verbonden (zie artikel 9.2.2.3, vijfde lid, van de Wet milieubeheer).

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's**

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

3. PROCEDURELE ASPECTEN

3.1 De aanvraag moet onder meer een milieurisicobeoordeling bevatten overeenkomstig bijlage II bij richtlijn nr. 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van richtlijn nr. 90/220/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 (PbEU L 106) (hierna: richtlijn 2001/18), zoals aangevuld met daarop betrekking hebbende besluiten of aanbevelingen van de Raad van de Europese Unie of van de Europese Commissie. Zie ook de definitie van "milieurisicobeoordeling" in artikel 1.5 van het Besluit ggo.

3.2 De aanvraag is getoetst aan de milieurisicobeoordeling over de risico's voor mens en milieu die aan de voorgenomen handelingen met ggo's verbonden kunnen zijn.

3.3 De aanvraag is aangevuld. De aanvulling is ontvangen op 21 september 2015.

3.4 De aanvraag, inclusief de aanvullende informatie, is gecontroleerd op volledigheid. Deze beschikking is gebaseerd op een volledige aanvraag.

3.5 Een deel van de bijlagen bij de aanvraag is door de aanvrager als vertrouwelijk gekenmerkt. Op grond van Artikel 19.3 van de Wet milieubeheer heeft de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu ingestemd met het verzoek van de aanvrager om deze bijlagen vertrouwelijk te behandelen. Bij de aanvraag heeft de aanvrager al een openbare samenvatting van deze vertrouwelijke informatie geleverd waaruit de risicoanalyse navolgbaar is.

3.6 Deze beschikking is voorbereid met toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer, en de paragrafen 3.2.1 en 3.2.2 van het Besluit ggo. De toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht en afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer is in overeenstemming met artikel 9.2.2.3, vierde lid, van de Wet milieubeheer.

3.7 Bij de voorbereiding van deze beschikking is ook toepassing gegeven aan artikel 3.10, eerste lid, van het Besluit ggo. Ingevolge deze bepaling wordt binnen 30 dagen na ontvangst van de aanvraag een samenvatting van de aanvraag aan de Europese

Commissie gezonden. Bij de beslissing op de aanvraag neemt de Staatssecretaris in aanmerking de opmerkingen die andere lidstaten van de Europese Unie hebben gemaakt (artikel 3.10, tweede lid, tweede volzin, van het Besluit ggo).

4. KENMERKEN VAN DE IN DEZE AANVRAAG GEBRUIKTE GGO'S EN HUN INTRODUCTIE

4.1. Het uitgangsgenoom

Algemeen:

De Ziekte van Marek is een zeer besmettelijke virale ziekte bij kippen veroorzaakt door MDV. De ziekte wordt gekarakteriseerd door aanwezigheid van T-cel tumoren en door infiltratie van zenuwen en organen door cellen van het afweersysteem. Het MDV virus behoort tot het genus *Mardivirus*. Tot dit genus behoort ook HVT. HVT is een kalkoenenvirus en wordt geclassificeerd als een niet-oncogeen/pathogeen serotype 3 MDV. HVT veroorzaakt geen ziekte in kippen, kalkoenen en ander gevogelte. Het HVT virus wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek. Van dit HVT vaccin zijn geen nadelige milieueffecten waargenomen.

Infectie, replicatie en uitscheiding

HVT is endemisch in kalkoenen in Nederland. Kalkoenen kunnen al op één dag oud worden geïnfecteerd door inademing van besmette stofdeeltjes. Het HVT virus kan onder meer repliceren in de longen, witte bloedcellen, de thymus, milt, Bursa van Fabricius en veerfollikels. In de longen kan het HVT virus door cellen van het afweersysteem worden opgenomen. Vervolgens worden witte bloedcellen (lymfocyten) geïnfecteerd en verspreidt het virus zich door het hele lichaam. Na een infectie kan het HVT virus latent aanwezig blijven in de lymfocyten. Uiteindelijk komt het virus in de veerfollikels terecht van waaruit verspreiding naar andere dieren plaats kan vinden. Het virus kan via deze natuurlijke verspreidingsroute van inhalatie alleen kalkoenen infecteren. Infectie van andere vogelsoorten is onwaarschijnlijk en slechts sporadisch waargenomen indien het virus direct was toegediend via injectie. In kippen kan het HVT virus repliceren en kan het tijdelijk in geringe hoeveelheden uitgescheiden worden. Onder normale natuurlijke omstandigheden, waarbij het virus door geïnfecteerde dieren via de veerfollikels uitgescheiden wordt en via inhalatie in andere dieren mogelijk terecht komt, is het zeer onwaarschijnlijk dat het virus andere kippen kan infecteren.

4.2. De modificaties

In de HVT vector is een gen gekloneerd van NDV dat codeert voor het F eiwit en een gen gekloneerd van IBDV dat codeert voor het VP2 eiwit, resulterend in de vector HVT-ND-IBD. Het VP2 gen van IBDV codeert voor het capsid eiwit VP2. Het F gen van het NDV codeert voor het fusie eiwit F. Dit eiwit is een van de twee glycoproteïnen die betrokken zijn bij virus binding en fusie met het gastheermembraan.

4.3. Het ggo

Constructie

Het vaccin (HVT-ND-IBD) bestaat uit fibroblasten, die geïsoleerd zijn uit een kippenembryo, welke geïnfecteerd zijn met het recombinant HVT virus. Het uitgangsvirus is het HVT virus, stam FC-126, en bestaat uit een Unique Long (unieke lange, UL) en een Unique Short (unieke korte, US) regio geflankeerd door Terminal Repeats Long en Short (terminale lange en korte herhalingen, TRL en TRS), en door een Internal Repeats Long en Short (interne lange en korte herhalingen, IRL en IRS). De insertie van beide genen is in het US2 gen, een gen waarvan de exacte functie onbekend is. Verstoring van dit ORF heeft geen effect op de biologische eigenschappen van het virus. De VP2 en F genen worden gereguleerd door heterologe

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

virale promotoren en polyadenyleringsignalen afkomstig van *cytomegalovirus* en *simian virus 40* (SV40).

De HVT-ND-IBD vector wordt opgekweekt in embryonale kippen fibroblasten, zogenoemde 'chicken embryo fibroblasts' (CEF). Dit zijn primaire cellen uit een 'specific pathogen free' (SPF) kippenembryo van 10-11 dagen oud. Deze SPF kippenembryo's zijn vrij van onder andere IBDV, NDV en Marek's disease virussen.

Virulentie

De gekloneerde IBDV en NDV genen leiden niet tot verandering van virulentie en weefsel tropisme van de uitgangsvector. Echter, de hoeveelheid virus in de veerfollikels is gereduceerd voor kippen gevaccineerd met HVT-ND-IBD ten opzichte van kippen gevaccineerd met de uitgangsvector HVT. Studies in kalkoenen en kippen hebben aangetoond dat subcutane injectie van HVT-ND-IBD niet leidt tot klinische symptomen, daarmee aantonend dat het vaccin veilig is voor kalkoenen en kippen. Studies met Innovax-ND, een HVT recombinant welke het F gen van NDV bevat, in duiven, eenden en kalkoenen tonen aan dat het gastheerbereik van Innovax-ND hetzelfde is als van de uitgangsvector HVT. Beide virussen kunnen repliceren in kalkoenen en geven geen klinische symptomen. In duiven en eenden kunnen beide virussen niet repliceren.

Studies met Vaxxitek HVT-IBD, een HVT recombinant welke het VP2 gen van IBDV bevat, in duiven, fazanten, eenden, kwartels en patrijzen tonen aan dat geen klinische symptomen werden waargenomen in deze vogelsoorten.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden op een conventionele pluimveehouderij in Oeffelt, gemeente Boxmeer en op een conventionele boerderij met pluimvee en rundvee in Aalten, gemeente Aalten. Maximaal 60.000 proefdieren zullen eenmalig met het HVT-ND-IBD vaccin (1×10^3 - $1 \times 10^{4,6}$ 'plaque forming units' (pfu) per dosering) gevaccineerd worden. Het vaccin zal aan kuikens van een dag oud worden toegediend via een subcutane injectie in de nek of *in ovo* aan 18 dagen oude geëmbryoneerde eieren gebruik makende van een *in ovo* vaccinator. Voor beide vaccinatie methodes wordt gebruik gemaakt van standaard vaccinatie apparatuur en technieken. Aan het einde van de proef, maximaal 10 weken na vaccinatie, zullen alle gevaccineerde dieren geëuthanaseerd worden en ter destructie worden aangeboden.

De gevaccineerde kippen worden gehuisvest in een stal die gangbaar is voor pluimveebedrijven. In de stal zal geen pluimvee aanwezig zijn dat geen deel uitmaakt van het experiment. De dieren worden gehouden volgens standaard bedrijfsvoering wat onder andere inhoudt dat de stal afgesloten is voor onbevoegden, alle (ventilatie)openingen afgesloten zijn met gaas zodat geen vogels binnen kunnen, een logboek voor bezoekers wordt bijgehouden en een hygiënesluis aanwezig is waarin kleding en schoeisel gewisseld worden.

Binnen een straal van minimaal 5 km rond de twee stallen worden geen kalkoenen gehouden. Na beëindiging van de studie zullen in de betreffende stallen gedurende 6 maanden geen kalkoenen gehouden worden.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

Productie van het vaccin vindt plaats bij Merck/MSD Animal Health in de Bilt, Nederland onder ingeperkt gebruik (IG) vergunning IG 13-012 en maakt geen deel uit van de onderhavige aanvraag en beschikking. Het vaccin bestaat uit CEF's die geïnfecteerd zijn met het recombinante HVT virus. Een batch van HVT-ND-IBD wordt volgens de Europese normen vrijgegeven, waarbij iedere batch gecontroleerd wordt op de steriliteit, aanwezigheid van mycoplasma en verontreinigingen (extraneous agents). Een batch wordt vrijgegeven indien deze steriel is en vrij is van mycoplasma en extraneous agents, waaronder *egg drop virus*, *turkey rhinotracheitis virus*, *chicken anaemia virus*, *duck enteritis virus* en *duck and goose parvovirus*. Tevens wordt de

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

titer bepaald en de identiteit gecontroleerd. Voor vrijgifte van een batch zal de identiteit moeten zijn bevestigd.

Vervoer

Gedurende de proef zal een aantal gevaccineerde kippen vanaf de proeflocaties getransporteerd worden naar de locatie van Intervet in Boxmeer conform bijlage 1 van de Regeling ggo. De dieren zullen in afsluitbare boxen vervoerd worden met ventilatieopeningen die voorzien zijn van een filter. De werkzaamheid van het vaccin zal getest worden door de gevaccineerde kippen te infecteren met NDV, IBDV en/of *Marek's Disease virus*. Deze activiteiten vinden plaats onder ingeperkt gebruik vergunning IG 98-085.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

Monstername en analyse

Halverwege de studie (ongeveer 21-24 dagen na vaccinatie) en aan het einde van de studie zullen van de gevaccineerde kippen via een bloedvat in de nek of vleugel bloedmonsters worden genomen waarin het ggo aanwezig zou kunnen zijn. De bloedmonsters zullen in bio-containers worden vervoerd naar Intervet in de gemeente Boxmeer conform bijlage 1 van de Regeling ggo. Bewerking van de bloedmonsters vindt plaats onder ingeperkt gebruik vergunning IG 98-085.

Afval en besmet materiaal

Alle gevaccineerde dieren worden na afloop geëuthanaseerd en zullen als categorie 1 materiaal ter destructie worden aangeboden. Categorie 1 materiaal is niet voor dierlijke of menselijk consumptie geschikt en zal als zodanig worden vernietigd. Kadavers van de gevaccineerde dieren die tijdens de studie overlijden zullen evenzo als categorie 1 materiaal worden afgevoerd voor destructie en komen ook niet in de voedselketen terecht. De studie betreft slachtkuikens. De gevaccineerde slachtkuikens zullen geen eieren leggen op de pluimveebedrijven.

Afval zal voornamelijk bestaan uit mest en strooisel dat zal worden verzameld in gesloten containers en vervoerd zal worden naar een bedrijf voor verbranding. Na verwijdering van de mest en strooisel wordt de ruimte waarin de kippen werden gehouden gereinigd en ontsmet. Het afvalwater geproduceerd gedurende de studie en het door de reiniging van de stal ontstane afvalwater zal worden opgevangen in de mestkelder. De inhoud van de mestkelder zal, indien gewenst, bij de kippenhouder worden uitgereden op het land. De kans is aanwezig dat het afvalwater een geringe hoeveelheid ggo zal bevatten en dat dit via deze weg in het milieu zal terechtkomen.

4.6. Interactie met het milieu

Het HVT-ND-IBD vaccin dat in deze studie aan proefdieren toegediend wordt is gebaseerd op het wildtype HVT virus, stam FC-126. Het uitgangsvirus HVT is niet-ziekteverwekkend en wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek. Het HVT-ND-IBD vaccin zal aan kuikens van een dag oud worden toegediend via een subcutane injectie in de nek of *in ovo* aan 18 dagen oude geëmbryoneerde eieren. Het vaccin kan door gevaccineerde kippen uitgescheiden worden via de veerfollikels en kan dan via stof in het milieu terecht komen.

5. MILIEURISICOBEOORDELING

De milieurisicobeoordeling is een technisch-wetenschappelijk werkproces waarbij de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu die verbonden zijn aan de werkzaamheden inzichtelijk worden gemaakt. Deze technisch-wetenschappelijke milieurisicobeoordeling is bij de aanvraag gevoegd.

De milieurisicobeoordeling is uitgevoerd voor de in de aanvraag beschreven werkzaamheden.

5.1. Algemeen

In de milieurisicobeoordeling wordt beoordeeld of en hoe derden blootgesteld kunnen worden aan het ggo, en of vervolgens infectie van derden met het ggo op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als derden geïnfecteerd raken met het ggo.

5.2. Het ggo

Het vaccin HVT-ND-IBD dat in deze studie aan proefdieren toegediend wordt is gebaseerd op het wildtype HVT virus, stam FC-126. Het uitgangsvirus HVT is niet-ziekteverwekkend en wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek. Het vaccin (HVT-ND-IBD) bestaat uit kippenembryo fibroblasten die geïnfecteerd zijn met het recombinante HVT virus. Het vaccin zal aan kuikens van een dag oud worden toegediend via een subcutane injectie in de nek of *in ovo* aan 18 dagen oude geëmbryoneerde eieren. Het vaccin kan door gevaccineerde kippen uitgescheiden worden via de veerfollikels en kan dan via stof in het milieu terecht komen. Mogelijke verspreiding in het milieu zal niet anders zijn dan van de uitgangsvector HVT, behalve dat de hoeveelheid virus in de veerfollikels is gereduceerd voor kippen gevaccineerd met HVT-ND-IBD ten opzichte van kippen gevaccineerd met de uitgangsvector HVT. De gekloneerde IBDV en NDV genen leiden niet tot verandering van virulentie en weefseltropisme van de uitgangsvector.

5.3. Mogelijk schadelijke effecten van het ggo en de evaluatie van de mogelijke gevolgen van deze effecten

HVT is endemisch in kalkoenen in Nederland. Kalkoenen kunnen al op één dag oud worden geïnfecteerd door inademing van besmette stofdeeltjes. Het HVT virus kan onder meer repliceren in de longen, witte bloedcellen, de thymus, milt, Bursa van Fabricius en veerfollikels. In de longen kan het HVT virus door cellen van het afweersysteem worden opgenomen. Het virus kan via de natuurlijke verspreidingsroute van inhalatie alleen kalkoenen infecteren. Infectie van andere vogelsoorten is onwaarschijnlijk en slechts sporadisch waargenomen indien het virus direct was toegediend via injectie. HVT veroorzaakt geen ziekte in kippen, kalkoenen en ander gevogelte. Het HVT virus wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek.

Studies in kippen hebben aangetoond dat het weefseltropisme van HVT-ND-IBD ten opzichte van de uitgangsvector HVT niet veranderd is. De hoeveelheid virus in de veerfollikels is gereduceerd voor kippen gevaccineerd met HVT-ND-IBD ten opzichte van kippen gevaccineerd met de uitgangsvector HVT. Studies in kalkoenen en kippen hebben aangetoond dat subcutane injectie van HVT-ND-IBD niet leidt tot klinische symptomen, daarmee aantonend dat het vaccin veilig is voor kalkoenen en kippen.

Studies met Innovax-ND, een HVT recombinant welke het F gen van NDV bevat, in duiven, eenden en kalkoenen tonen aan dat het gastheerbereik van Innovax-ND hetzelfde is als van de uitgangsvector HVT. Beide virussen kunnen repliceren in kalkoenen en geven geen klinische symptomen. In duiven en eenden kunnen beide virussen niet repliceren.

Studies met Vaxxitek HVT-IBD, een HVT recombinant welke het VP2 gen van IBDV bevat, in duiven, fazanten, eenden, kwartels en patrijzen tonen aan dat geen klinische symptomen werden waargenomen in deze vogelsoorten.

Daarnaast is Innovax-ND sinds 2007 geregistreerd als vaccin in meer dan 20 landen. Meer dan 6 miljard doses Innovax-ND zijn verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. Vaxxitek HVT-IBD is sinds 2002 geregistreerd in Europa als vaccin. Het is een veilig vaccin dat veelvuldig wordt gebruikt.

Geconcludeerd kan worden dat de geïnserteerde NDV F en IBDV VP2 genen niet leiden tot verandering van virulentie en tropisme van de uitgangsvector HVT. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat er schadelijke effecten van het ggo optreden.

5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect

De geïnserteerde NDV F en IBDV VP2 genen in het ggo leiden niet tot verandering van virulentie en weefseltropisme ten opzichte van de uitgangsvector. Mogelijke verspreiding in het milieu van HVT-ND-IBD zal daarom niet anders zijn dan van de uitgangsvector HVT, behalve dat de hoeveelheid virus in de veerfollikels is gereduceerd voor kippen gevaccineerd met HVT-ND-IBD ten opzichte van kippen gevaccineerd met de uitgangsvector HVT. In kippen kan het HVT virus repliceren en kan het tijdelijk in geringe hoeveelheden uitgescheiden worden via de veerfollikels en kan dan via stof in het milieu terecht komen. Het virus kan via deze natuurlijke verspreidingsroute van inhalatie alleen kalkoenen infecteren. Infectie van andere vogelsoorten is onwaarschijnlijk en slechts sporadisch waargenomen indien het virus direct was toegediend via injectie.

Verspreiding naar kippen

Kippen zijn niet gevoelig voor infectie via de natuurlijke route van inhalatie (door inademing van stofdeeltjes). Onder normale natuurlijke omstandigheden, waarbij het virus door geïnfekteerde dieren via de veerfollikels uitgescheiden wordt en via inhalatie in andere dieren mogelijk terecht komt, is het zeer onwaarschijnlijk dat het virus andere kippen kan infecteren.

Verspreiding naar kalkoenen

HVT-ND-IBD kan zich alleen verspreiden door infectie van kalkoenen. Echter, indien verspreiding naar kalkoenen op zou treden dan zijn er geen pathogene effecten te verwachten. Evenals het endemisch voorkomende HVT virus is HVT-ND-IBD niet pathogeen voor kalkoenen. Daarbij geeft de aanvrager aan dat binnen een straal van minimaal 5 km rond de twee stallen geen kalkoenen worden gehouden. Na beëindiging van de studie zullen in de betreffende stallen gedurende 6 maanden geen kalkoenen gehouden worden.

Verspreiding naar zoogdieren en andere vogels

HVT is niet in staat om diverse zoogdiercellen te infecteren. Ook in pasgeboren hamsters, resusapen en marmoset apen kan HVT *in vivo* niet repliceren. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat mensen geïnfecteerd kunnen raken met HVT en het ggo, HVT-ND-IBD. De kans dat andere vogels geïnfecteerd raken met HVT-ND-IBD en dat daardoor een schadelijk effect optreedt is verwaarloosbaar klein. Alle (ventilatie) openingen in de stal zijn afgesloten met gaas zodat geen vogels binnen kunnen komen.

Geconcludeerd kan worden dat de waarschijnlijkheid van het optreden van mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu verwaarloosbaar klein is.

5.5. Schatting van het risico van het ggo

In de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat voor de vaccinatie van proefdieren met HVT-ND-IBD de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Er zijn geen schadelijke effecten geïdentificeerd. Daarbij is Innovax-ND sinds 2007 geregistreerd als vaccin in meer dan 20 landen. Meer dan 6 miljard doses Innovax-ND zijn verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. Vaxxitek HVT-IBD is sinds 2002 geregistreerd in Europa als vaccin. Het is een veilig vaccin dat veelvuldig wordt gebruikt. Er is geen aanleiding om te veronderstellen dat een vaccin waarin zowel het NDV F gen als het IBDV VP2 gen aanwezig zijn andere risico's met zich meebrengt als de beide vaccins waarin de individuele genen aanwezig zijn. De kans op verspreiding van het ggo in het milieu en dat daardoor derden worden geïnfecteerd is alleen aanwezig voor kalkoenen.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

De schadelijke effecten die als gevolg hiervan mogelijk kunnen optreden zullen echter verwaarloosbaar klein zijn omdat HVT-ND-IBD niet pathogeen is voor kalkoenen. Derhalve kan geconcludeerd worden dat met de introductie van HVT-ND-IBD de milieurisico's verwaarloosbaar klein zullen zijn.

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

Aangezien de milieurisico's van de toepassing van HVT-ND-IBD verwaarloosbaar klein zijn, is het voorschrijven van risicobeheersmaatregelen uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu niet noodzakelijk. De aanvrager geeft aan dat alle (ventilatie)openingen in de stal afgesloten zijn met gaas.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's**

**Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1**

6. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

In Bijlage II, onder D1 van de richtlijn 2001/18 wordt een aantal punten opgesomd die, waar passend, dienen als basis voor de conclusies over de mogelijke milieueffecten van de voorgenomen introductie van de ggo's in het milieu. Voor de volledigheid van de risicobeoordeling worden al deze punten hieronder opgesomd voor de in deze vergunning aangevraagde werkzaamheden, met hun bijbehorende conclusies.

1. Waarschijnlijkheid dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder omstandigheden van de voorgestelde introductie

De waarschijnlijkheid dat het ggo persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein, omdat de genetische modificatie niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo die zelf persistente of invasieve eigenschappen heeft. Het gastheerbereik, tropisme, virulentie en mogelijke verspreiding in het milieu van het ggo zijn niet anders dan van de uitgangsvector HVT. Het risico dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief worden onder omstandigheden van de voorgestelde introductie is verwaarloosbaar klein.

2. Selectieve voordelen of nadelen die op het ggo zijn overgedragen en de waarschijnlijkheid dat zulks geschiedt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie

De waarschijnlijkheid van een verhoogd selectief voordeel bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. Het gastheerbereik, tropisme, virulentie en mogelijke verspreiding in het milieu van het ggo zijn niet anders dan van de uitgangsvector HVT. HVT is endemisch in kalkoenen en zowel HVT als het ggo zijn niet pathogeen in kalkoenen, kippen en andere diersoorten. Het risico voor mens en milieu van het ggo is verwaarloosbaar klein.

3. Kans op overdracht op andere soorten onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie van het ggo en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten kunnen worden overgedragen

De waarschijnlijkheid van genetische overdracht van de geïnserteerde sequenties naar andere soorten bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. Het HVT virus wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin. Ondanks tientallen jaren van intensieve pluimveehouderij en co-infectie van commercieel pluimvee met MDV1, MDV2 en HVT is recombinatie tussen deze herpesvirussen nooit gerapporteerd. De kans op transmissie van de erfelijke eigenschappen naar andere virussen en dat hierdoor schadelijke effecten optreden is verwaarloosbaar klein.

4. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen het ggo en het proefdier, en tussen het ggo en niet-doelwitorganismen

De waarschijnlijkheid van milieueffecten op doelwitorganismen bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. Het gastheerbereik, tropisme, virulentie en

mogelijke verspreiding in het milieu van het ggo zijn niet anders dan van de uitgangsvector HVT. HVT is endemisch in kalkoenen en zowel HVT als het ggo zijn niet pathogeen voor kalkoenen en kippen. HVT is niet in staat om diverse zoogdiercellen te infecteren. Het is onwaarschijnlijk dat als gevolg van de geïnserteerde NDV F en IBDV VP2 genen schadelijke effecten optreden op niet-doelwit organismen.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

5. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de menselijke gezondheid van mogelijke directe en indirecte interacties tussen het ggo en personen die werken met, in contact komen met of in de nabijheid komen van ggo-introductie

De waarschijnlijkheid van effecten op de menselijke gezondheid bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein, omdat de genetische modificaties niet zullen leiden tot het ontstaan van een ggo die zelf nadelige effecten op de menselijke gezondheid teweegbrengt. Het gastheerbereik, tropisme, virulentie en mogelijke verspreiding in het milieu van het ggo zijn niet anders dan van de uitgangsvector HVT. HVT is endemisch in kalkoenen en zowel HVT als het ggo zijn niet pathogeen. HVT is niet in staat om diverse zoogdiercellen te infecteren. Het risico voor mens en milieu van het ggo is verwaarloosbaar klein.

6. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de gezondheid van dieren en effecten op de voeder/voedselketen van consumptie van het ggo en alle daarvan afgeleide producten indien deze voor diervoeder bestemd zijn

Consumptie van het ggo en alle daarvan afgeleide producten is niet van toepassing omdat alle dieren geëuthanaseerd worden en als categorie 1 materiaal ter destructie worden aangeboden. Categorie 1 materiaal is niet voor dierlijke of menselijk consumptie geschikt en zal als zodanig worden vernietigd.

7. Mogelijke verandering in de staande medische of veterinaire praktijk

De waarschijnlijkheid van verandering in de staande medische of veterinaire praktijk bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein, omdat de genetische modificatie niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo die zelf een schadelijke invloed heeft op de staande medische of veterinaire praktijk.

7. ADVIES

De COGEM zal gelijktijdig met de publicatie van de onderhavige ontwerpbeschikking om advies worden gevraagd.

8. OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Lidstaten kunnen opmerkingen maken naar aanleiding van de bij de Europese Commissie ingediende samenvatting van deze aanvraag.

9. CONCLUSIE

Het doel van de studie is de veiligheid en werkzaamheid van het HVT-ND-IBD vaccin te onderzoeken onder veldomstandigheden en zodoende een vaccin tegen ND, IBD en de ziekte van Marek bij kippen te ontwikkelen. In deze studie wordt een levend recombinant cel-geassocieerd virus gebruikt dat bestaat uit het HVT virus met daarin gekloneerd een gen van NDV dat codeert voor het F eiwit en een gen van IBDV dat codeert voor het VP2 eiwit. Het vaccin, genaamd HVT-ND-IBD, zal aan kuikens van een dag oud worden toegediend via een subcutane injectie in de nek of *in ovo* aan 18 dagen oude geëmbryoneerde eieren gebruik makende van een *in ovo* vaccinator

waarna het vaccin een interactie aan gaat met het afweersysteem. Het uitgangsvirus HVT is niet-ziekteverwekkend en wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek.

Innovax-ND, een HVT recombinant welke het F gen van NDV bevat, is sinds 2007 geregistreerd als vaccin in meer dan 20 landen. Meer dan 6 miljard doses Innovax-ND zijn verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. Vaxxitek HVT-IBD, een HVT recombinant welke het VP2 gen van IBDV bevat, is sinds 2002 geregistreerd in Europa als vaccin. Het is een veilig vaccin dat veelvuldig wordt gebruikt. Er is geen aanleiding om te veronderstellen dat een vaccin waarin zowel het NDV F gen als het IBDV VP2 gen aanwezig zijn andere risico's met zich meebrengt als de beide vaccins waarin de individuele genen aanwezig zijn.

De kans is verwaarloosbaar klein dat de geïnserteerde NDV F en IBDV VP2 genen leiden tot verandering van virulentie en tropisme van de uitgangsvector HVT. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat er schadelijke effecten van het ggo optreden. De kans op verspreiding van het ggo in het milieu en dat daardoor derden worden geïnfecteerd is alleen aanwezig voor kalkoenen. De schadelijke effecten die als gevolg hiervan mogelijk kunnen optreden zullen echter verwaarloosbaar klein zijn omdat HVT-ND-IBD niet pathogeen is voor kalkoenen. Concluderend kan gesteld worden dat het risico voor mens en milieu bij toepassing van het ggo verwaarloosbaar klein is.

Op basis van het voorgaande is de Staatssecretaris van oordeel dat aan de aangevraagde werkzaamheden, als deze onder de voorwaarden zoals aangevraagd worden uitgevoerd, geen mogelijke effecten verbonden te zijn die onaanvaardbaar zijn voor mens en milieu. De aanvraag voldoet daarmee aan de wettelijke vereisten. Er zijn op basis van artikel 9.2.2.3, tweede lid van de Wet milieubeheer dan ook geen redenen om de aangevraagde werkzaamheden te weigeren.

Naar aanleiding van deze overwegingen zal de vergunning worden verleend.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

Besluit

- I. Aan Intervet International B.V., te Boxmeer, wordt vergunning verleend voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden als bedoeld in artikel 3.2, eerste lid, van het Besluit ggo.
- II. De vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden in de Gemeenten Boxmeer en Aalten.
- III. De aanvraag met bijbehorende aanvulling maakt deel uit van deze vergunning.
- IV. Aan de vergunning worden de navolgende voorschriften verbonden.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

Voorschriften

Artikel 1. Definities en begrippen

1. Op deze vergunning zijn de volgende definities van toepassing:
 - a. COGEM: de Commissie genetische modificatie, ingesteld bij artikel 2.26 van de Wet milieubeheer;
 - b. de Staatssecretaris: de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu;
 - c. Het Besluit ggo: het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - d. De Regeling ggo: de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - e. ggo: genetisch gemodificeerd organisme;
 - f. HVT: *Herpes virus of turkeys*;
 - g. NDV: *Newcastle disease virus*;
 - h. IBDV: *Infectious Bursal Disease Virus*;
 - i. MDV: *Marek's Disease virus*;
 - j. SV40: *simian virus 40*;
 - k. CEF: chicken embryo fibroblast;
 - l. SPF: specific pathogen free;
 - m. pfu: plaque forming units.
2. Voor het overige zijn de definities van het Besluit ggo en de Regeling ggo op deze vergunning van toepassing.
3. Bij ieder voorschrift van deze vergunning kunnen, met het oog op de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu, door de Staatssecretaris nadere eisen worden gesteld. De vergunninghouder dient aan de gestelde nadere eisen te voldoen.

Artikel 2. Algemene voorschriften

1. De werkzaamheden als bedoeld onder II, mogen uitsluitend doorgang vinden voor zover die zijn opgenomen in een beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in artikel 4 en voor zover er minstens 15 dagen zijn verstreken na verzending van die beschrijving conform artikel 4 aan de Staatssecretaris of zodra de ontvangst van de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden schriftelijk is bevestigd.
2. De vergunninghouder dient zich tijdens de uitvoering van de werkzaamheden als bedoeld onder II, te verzekeren van de volledige zeggenschap over de werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen.
3. De medewerkers die worden betrokken bij de werkzaamheden, worden van de inhoud van deze vergunning in kennis gesteld voordat zij met de werkzaamheden aanvangen.

Artikel 3. **Bijzondere voorschriften**

1. Aangezien de milieurisico's van de toepassing van het ggo verwaarloosbaar klein zijn, is het voorschrijven van risicobeheersmaatregelen uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu niet noodzakelijk. Desondanks gelden de volgende bijzondere voorschriften:
 - a. de dieren worden gehouden volgens standaard bedrijfsvoering wat onder andere inhoudt dat: de stal afgesloten is voor onbevoegden, alle (ventilatie)openingen afgesloten zijn met gaas zodat geen vogels naar binnen kunnen, een logboek voor bezoekers wordt bijgehouden, en een hygiënesluis aanwezig is waarin kleding en schoeisel gewisseld worden;
 - b. in de stal zal geen pluimvee aanwezig zijn dat geen deel uitmaakt van het experiment;
 - c. alle dieren worden aan het einde van het experiment geëuthanaseerd en als categorie 1 materiaal afgevoerd voor destructie zodat ze niet in de voedselketen terecht komen;
 - d. alle tijdens de studie overleden dieren worden als categorie 1 materiaal afgevoerd voor destructie zodat ze niet in de voedselketen terecht komen;
 - e. geproduceerd afval zoals mest en strooisel zal worden verzameld in gesloten containers en worden afgevoerd voor verbranding. De containers worden na gebruik ontsmet;
 - f. na verwijdering van de mest en strooisel wordt de ruimte waarin de dieren werden gehouden gereinigd en ontsmet.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

Artikel 4. **Voorschriften met betrekking tot de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden**

1. De vergunninghouder is verplicht voor de aanvang van de werkzaamheden een beschrijving van de voorgenomen werkzaamheden in overeenstemming met artikel 42 van de Regeling ggo aangetekend te zenden aan de Staatssecretaris.

Artikel 5. **Voorschriften met betrekking tot controle**

1. Iedere wijziging van gegevens met betrekking tot de vergunningaanvraag (bijvoorbeeld wijziging van contactpersoon of milieuveiligheidsfunctionaris) moeten in het logboek worden opgenomen en onverwijld schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld.
2. Gedurende het uitvoeren van de onder II bedoelde werkzaamheden op de locatie moet regelmatig en doelmatig gecontroleerd worden op afwijkingen ten opzichte van de gegevens in de onderliggende aanvraag. Deze afwijkingen dienen te worden genoteerd in het logboek.
3. Afwijkingen, zoals bedoeld in het tweede lid, die van invloed kunnen zijn op de risico's van de werkzaamheden voor mens en milieu, dienen onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris gemeld te worden.
4. Iedere onvoorziene omstandigheid die de werkzaamheden betreft zoals beschreven onder II moet onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld.
5. Bij een melding, als bedoeld in het derde en vierde lid, moeten aan de Staatssecretaris onverwijld de gegevens zoals gevraagd in het meldingsformulier "onvoorziene omstandigheden en afwijkingen introductie in het milieu" worden doorgegeven. Dit formulier is beschikbaar via de website <http://www.ggo-vergunningverlening.nl>.

Artikel 6. **Inwerkingtreding**

1. Deze beschikking treedt in werking overeenkomstig artikel 20.3 van de Wet milieubeheer.

Op het tijdstip van afgifte van deze vergunning zijn de adresgegevens als volgt:

De Staatssecretaris:

De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, p.a. Directie Veiligheid en Risico's,
Postbus 30945, 2500 GX Den Haag.

Voor een melding:

Bij een schriftelijke melding kan contact opgenomen worden met het
RIVM/VSP/Bureau GGO, RIVM/VSP/Bureau GGO, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9,
Postbus 1, 3720 BA Bilthoven of via (030) 274 4401.

Bij een telefonische melding kan 24 uur per dag contact opgenomen worden met het
Ministerie, 0800-3518700 (vanuit buitenland: 00 31 70 4568625). Tijdens kantooruren
kan ook contact opgenomen worden met het RIVM/VSP/Bureau GGO,
telefoonnummer (030) 274 2793.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-011_000.pob.1

NIET VERWIJDEREN BEGIN BLADWIJZER

Hier komt de officiële ondertekening van dit document

EINDE BLADWIJZER NIET VERWIJDEREN