

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

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

RIVM/SEC/Bureau GGO
Antonie van
Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
<http://bggo.rivm.nl>

Contactpersoon
Bureau GGO

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

Uw kenmerk

Bijlage(n)

Beschikking IM 11-006

Gelezen de aanvraag van Intervet International B.V., te Boxmeer, van 07-10-2011, en de aanvullende informatie van 03-01-2012, van 17-02-2012, van 06-03-2012, van 21-03-2012, van 26-06-2012, van 29-06-2012, van 03-09-2012, van 20-09-2012, 10-10-2012, en van 18-01-2013 om een vergunning als bedoeld in artikel 23 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer,

De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu,

overwegende,

1. **AANVRAAG**¹

De aanvraag heeft betrekking op een veterinaire studie waarin een genetisch gemodificeerd kalkoenen Herpes virus (*Herpes Virus of Turkeys* (HVT)) wordt toegediend aan kippen voor vaccinatie tegen zowel infectieuze laryngotracheitis (ILT) als de ziekte van Marek. De werkzaamheden zijn voorgenomen plaats te vinden in de gemeente Oost-Gelre.

De Ziekte van Marek is een zeer besmettelijke virale ziekte bij kippen veroorzaakt door het *Marek's Disease virus* (MDV). De ziekte wordt gekarakteriseerd door aanwezigheid van T-cel tumoren en door het afweersysteem dat zenuwen en organen door infiltreert. Infectieuze laryngotracheitis wordt veroorzaakt door het ILT virus en is een infectie aan de luchtwegen in pluimvee. Geïnfecteerde dieren kunnen ziek worden met soms dodelijke afloop.

In deze studie wordt een levend recombinant cel-geassocieerd virus gebruikt. Het uitgangsvirus is het HVT virus. Daarin zijn genen gekloneerd die coderen voor de glycoproteïnes D en I van het ILT virus. Het vaccin, genaamd Innovax-ILT, zal subcutaan toegediend worden aan ééndagskuikens. In het lichaam vindt vervolgens interactie plaats met het immuunsysteem. Als gevolg hiervan wordt er immuniteit opgebouwd die de kuikens beschermt tegen infectieuze laryngotracheitis en tegen de ziekte van Marek. 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 Innovax-ILT is al in verscheidene landen toegelaten tot de markt. In de

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

periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis Innovax-ILT verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. Het doel van deze studie is om de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin tegen ILT en de ziekte van Marek bij kippen aan te tonen ten behoeve van marktregistratie voor de Europese Unie.

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

2. BEOORDELINGSKADER

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

2.1. Wettelijk kader

Het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (hierna: het Besluit ggo) vormt het beoordelingskader voor aanvragen om een vergunning als bedoeld in artikel 23, 1^e lid van dit besluit, voor de introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen. In het Besluit ggo is de Richtlijn 2001/18/EG inzake “*de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn nr. 90/220/EEG*” (hierna: Richtlijn) geïmplementeerd. Op basis van het besluit moet een ieder die activiteiten wil gaan uitvoeren met genetisch gemodificeerde organismen (hierna: ggo's) die vallen onder introductie in het milieu vooraf een aanvraag indienen waarin een milieurisicoanalyse wordt uitgevoerd van de voorgestelde activiteiten. De uitkomst van de analyse van de mogelijke risico's voor mens en milieu is het toetsingscriterium voor het bevoegd gezag dat de aanvraag beoordeelt. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid, Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

2.2. De aanvraag en beoordeling

De aanvraag moet conform artikel 24, eerste lid Besluit ggo de informatie bevatten als bedoeld in bijlage III, in het bijzonder bijlage IIIA, bij de Richtlijn die nodig is om een milieurisicoanalyse uit te voeren. Daarnaast moet de aanvraag een milieurisicoanalyse bevatten overeenkomstig bijlage II bij de Richtlijn en de bijbehorende Richtsnoer (2002/623/EG). Bij de beoordeling van een aanvraag en de afgifte van een vergunning, kan de Staatssecretaris advies vragen aan de Commissie Genetische Modificatie (hierna: COGEM) over de risico's voor mens en milieu die aan de voorgenomen handelingen met ggo's verbonden kunnen zijn. Na de milieurisicoanalyse kan de Staatssecretaris bij grote mate van wetenschappelijke onzekerheid met betrekking tot de geïdentificeerde risico's, op basis van het voorzorgsbeginsel extra maatregelen aan de beschikking verbinden. Naarmate meer kennis is verkregen over het ggo en de toepassing van het ggo kan eventueel worden overgegaan tot het beperken van de inperkende voorschriften (het stap voor stap principe). De wijze waarop het voorzorgsbeginsel bij de uitvoering van de het Besluit ggo wordt gehanteerd, staat beschreven in de Mededeling van de Europese Commissie over het voorzorgsbeginsel (COM(2000) 1 definitief).

Een aantal van de bovengenoemde begrippen zijn van essentieel belang en behoeven voor een juist begrip een nadere toelichting.

2.3. De milieurisicoanalyse

Bij de milieurisicoanalyse moeten alle mogelijke schadelijke effecten van geïdentificeerde kenmerken van het ggo en het gebruik daarvan, worden vergeleken met die van het ongemodificeerde organisme waaruit het ggo is afgeleid en het gebruik daarvan in vergelijkbare situaties. De milieurisicoanalyse moet daarnaast per geval worden uitgevoerd, wat betekent dat de vereiste informatie kan verschillen afhankelijk van het type van het betrokken ggo, het voorgenomen gebruik ervan en de potentiële introductie in het milieu.

Een dergelijke milieurisicoanalyse is gebaseerd op een analyse en beschouwing van de eigenschappen van het genetisch gemodificeerde organisme en de wijze waarop het ggo wordt toegepast. Daarbij staan twee vragen centraal: 1. Zijn er redenen om aan te nemen dat het genetisch gemodificeerde organisme of zijn nakomelingen vanwege de genetische modificatie schadelijk zal zijn voor mens of milieu? 2. Kan het ingebrachte genetische materiaal van het genetisch gemodificeerde organisme worden overgedragen naar andere organismen, en zijn er redenen om aan te nemen dat die als een resultaat daarvan schadelijk zullen zijn voor mens of milieu? Deze vragen zijn niet in hun algemeenheid te beantwoorden. Daarom is in de milieurisicoanalyse en de daarop volgende milieurisicobeoordeling een gedetailleerde structuur aangebracht op basis van Bijlage II van de Richtlijn. De gegevens waarop de milieurisicoanalyse is gebaseerd, staan vermeld in Bijlage IIIA van diezelfde richtlijn. De milieurisicoanalyse moet opheldering geven over de aard van de eventuele schadelijke effecten op mens of milieu die worden verwacht als gevolg van de voorgenomen handelingen en een aanduiding van de wijze waarop die effecten zouden kunnen optreden, in vergelijking tot het gehanteerde referentiekader. Hierbij worden zowel directe, indirecte, vertraagde en cumulatieve effecten in beschouwing genomen. Daarbij gaat het niet om het opstellen van een wetenschappelijke verhandeling, maar om een redelijke onderbouwing of bepaalde effecten kunnen optreden.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

2.4. Stap voor stap principe

Overweging 24 van de Richtlijn stelt dat "de introductie van GGO's in het milieu stapsgewijs dient plaats te vinden". Het stap voor stap principe is één van de invullingen van het voorzorgsbeginsel. Het stap voor stap principe is bedoeld om tijdens de ontwikkeling van ggo's om te kunnen gaan met (a) de mate van onzekerheid die verbonden is aan de milieurisicoanalyse en (b) mogelijke onvoorziene effecten van het ggo. Tijdens het doorlopen van opeenvolgende stappen in het ontwikkelingsproces komt meer informatie beschikbaar en nemen de onzekerheden in de milieurisicoanalyse af. Onzekerheden kunnen leiden tot het verbinden van extra voorschriften aan de vergunning. Daarna kan bij afnemende onzekerheid en als de milieurisicoanalyse dit toelaat, het aantal voorschriften ter inperking van het risico verminderd worden.

2.5. Voorzorgsbeginsel

In het geval dat er onvoldoende wetenschappelijke zekerheid bestaat met betrekking tot de uitkomst van de milieurisicoanalyse en een worst case scenario conform het voorzichtigheidsbeginsel hiervoor geen oplossing biedt, kunnen op basis van het voorzorgsbeginsel extra maatregelen door de Staatssecretaris worden opgelegd. Daarbij staat voorop dat de maatregelen proportioneel dienen te zijn ten opzichte van het risico dat is gesignaleerd en het gewenste veiligheidsniveau. Het voorzorgsbeginsel heeft in het kader van het Besluit ggo met name daar zijn functie waar onzekerheden worden aangetroffen die nieuw zijn in vergelijking met de maatschappelijk reeds geaccepteerde risico's. Indien het vermoeden bestaat dat er potentieel schadelijke effecten op kunnen treden die van de gangbare praktijk afwijken kan het voorzorgsbeginsel worden gehanteerd en de werkzaamheden (a) worden ingeperkt met passende aanvullende voorschriften of (b) worden geweigerd.

3. PROCEDURE

De aanvraag is ontvangen d.d. 12-10-2011. Aanvullende informatie bij de aanvraag is ontvangen op 03-01-2012, 17-02-2012, 06-03-2012, 21-03-2012, 26-06-2012, 29-06-2012, 03-09-2012, 20-09-2012, 10-10-2012 en 18-01-2013. De aanvraag en de aanvullende informatie zijn getoetst aan de vereisten zoals genoemd in artikel 24 van het Besluit ggo en voldoen daaraan.

Een deel van de bijlagen bij de aanvraag van 07-10-2011 en een deel van de aanvullende informatie zijn 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 stukken vertrouwelijk te behandelen. De aanvrager heeft bij de vertrouwelijke informatie openbare samenvattingen geleverd.

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

Naar aanleiding van de aanvraag heeft de COGEM achtereenvolgens op 11 juni 2012 (CGM/120611-01), 18 juli 2012 (CGM/120718-01) en 24 oktober 2012 (CGM/121024-01) adviezen uitgebracht. In het tweede en derde advies werd daarbij vertrouwelijk aangemerkte informatie uit de aanvraag aangehaald waardoor deze adviezen door de COGEM als vertrouwelijk waren bestempeld. Naar aanleiding van de aanvullende informatie van 18-01-2013 met openbare informatie heeft de COGEM per brief van 23-01-2013 (CGM/130123-01) de adviezen CGM/120718-01 en CGM/121024-01 alsnog openbaar kunnen maken.

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

De aanvraag is behandeld conform het bepaalde in de uniforme openbare voorbereidingsprocedure in afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer en artikel 24 van het Besluit ggo.

Tussen de ministeries betrokken bij de vergunningverlening van genetisch gemodificeerde organismen met betrekking tot risico's voor mens en milieu, het ministerie van IenM, EZ en VWS, zijn procedurele afspraken gemaakt over het tijdstip van advisering door de COGEM. Deze afspraken houden mede in dat advisering door de COGEM over de mogelijke risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden zal plaatsvinden op basis van de aanvraag en de door de Staatssecretaris van IenM opgestelde ontwerpbeschikking.

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

Conform Bijlage II van de Richtlijn moet bij de milieurisicoanalyse rekening gehouden worden met de relevante technische en wetenschappelijke details betreffende de informatievereisten zoals genoemd in Bijlage III en in het bijzonder Bijlage IIIA. Een samenvatting van deze gegevens van Bijlage IIIA, zoals die door de aanvrager in zijn aanvraag zijn aangeleverd, is hieronder weergegeven.

4.1. Gastheerorganisme (*Herpes Virus of Turkeys*)

Algemeen:

De Ziekte van Marek is een zeer besmettelijke virale ziekte bij kippen veroorzaakt door het *Marek's Disease virus* (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* binnen de subfamilie *Alphaherpesviridae*. Tot dit genus behoren ook het *Gallid Herpesvirus 3* (GaHV-3 of MDV-2) en het *Herpes virus of Turkeys* (HVT). HVT is een kalkoenenvirus dat is geclassificeerd als een niet-oncogeen/pathogeen serotype 3 Marek's Disease virus. 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. De dieren kunnen al op één dag oud worden geïnfecteerd door inademing van besmette stofdeeltjes. Het HVT virus kan ondermeer repliceren in longen, perifere witte bloedcellen, splenocyten, bursa 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 waarbij het uitgescheiden kan worden. Het virus kan via deze natuurlijke verspreidingsroute alleen kalkoenen infecteren. HVT kan alleen door vaccinatie fazanten en kippen infecteren en kan vervolgens in deze vogels repliceren, maar HVT veroorzaakt geen ziekte in deze dieren. HVT is niet cytolytisch, en heeft geen nadelig effect op het functioneren van het afweersysteem.

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

4.2. De inserties (gD en gI genen van het ILT virus)

In de HVT vector zijn twee genen gekloneerd van het ILT virus die coderen voor de glycoproteïne D (gD) en glycoproteïne I (gI) eiwitten. Het gD gen van het ILT virus heeft structurele overeenkomsten met het gD gen van *Herpes Simplex Virus-1* (HSV-1). Dit suggereert dat beide eiwitten vergelijkbare functies hebben. Het gD eiwit van HSV-1 is een onderdeel van de envelop van het virion dat een essentiële rol speelt bij de infectie van cellen. Het gI en gE eiwit van het ILT virus vormen een complex en zijn onderdeel van de envelop van het virus. Mutatiestudies hebben aangetoond dat de gI en gE eiwitten een rol spelen in de cel tot cel verspreiding van het virus. In het recombinante HVT virus (GGO) maken de geïnserteerde glycoproteïnen deel uit van de envelop van het virus. Zodoende zijn beide glycoproteïnen beschikbaar voor herkenning door het afweersysteem.

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

4.3. Het GGO

Constructie

Het vaccin (Innovax-ILT) bestaat uit fibroblasten (geïsoleerd uit kippenembryo's) die geïnfecteerd zijn met het recombinant HVT virus. Het uitgangsvirus is het HVT virus, stam FC126, bestaat uit een Unique Long (unieke lange, UL) en een Unique Short (unieke korte, US) regio. Het virus wordt 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 ILT genen in het recombinante HVT virus is gesitueerd in de insertiesite UL54.5, tussen de UL54 en UL55 genen. De gD en gI genen van ILT worden gereguleerd door een endogene promotor en een endogeen polyadenylerings signaal afkomstig van beide gD en gI genen van het ILT virus.

Het recombinant HVT virus wordt opgekweekt in embryonale kippen fibroblasten, zogenoemde 'chicken embryo fibroblasts' (CEF). Dit zijn primaire cellen uit een specifiek pathogen free (SPF) kippenembryo van 10-11 dagen oud. Deze SPF kippenembryo's zijn vrij van onder andere ILT virussen en Marek's Disease virussen.

Virulentie en stabiliteit

In het recombinante HVT virus maken de geïnserteerde glycoproteïnen gD en gI deel uit van de envelop van het virus. Zodoende zijn beide glycoproteïnen beschikbaar voor herkenning door het afweersysteem. In het GGO zijn geen HVT sequenties verwijderd. Studies hebben aangetoond dat het gastheerbereik en weefsel tropisme van het GGO hetzelfde is als de uitgangsvector HVT. Zowel HVT als het vaccin Innovax-ILT veroorzaken geen ziekte en hebben geen nadelige effecten op het functioneren van het afweersysteem.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden op een conventioneel rundveebedrijf met een pluimveetak in Mariënveld, gemeente Oost-Gelre. Er zullen in totaal maximaal 20.000 ééndagskuikens gevaccineerd worden. Innovax-ILT zal subcutaan toegediend worden middels standaard vaccinatie apparatuur en technieken die gebruikt worden voor vaccinatie tegen de ziekte van Marek. De dosis varieert tussen 1000 en 3000 plaque forming units (pfu) per dosering. In de stal zullen twee koppels van elk ongeveer 3000 dieren gehouden worden. De koppels worden in de stal gescheiden door middel van gaas. Eén koppel wordt gevaccineerd met het Innovax-ILT vaccin en het andere koppel wordt niet gevaccineerd en dient als controle. Aan het einde van de proef,

maximaal 20 weken na vaccinatie, zullen alle dieren in de stal geëuthanaseerd worden en ter destructie worden aangeboden.

Tijdens en na de vaccinatie worden de kippen 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 in de stal 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 goede hygiënesluis aanwezig is waarin kleding en schoeisel gewisseld kunnen worden. De afstand van de stal waar de kippen gehouden worden tot de dichtstbijzijnde hobbyhouder van kippen is 300 meter hemelsbreed. Het dichtstbijzijnde bedrijf waarop vleeskuikens worden gehouden ligt op een afstand van 1.5 km en binnen een straal van 2 km rond de stal worden geen kalkoenen gehouden.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

Productie van het vaccin vindt plaats bij Merck Animal Health in Millsboro, Verenigde Staten en maakt geen deel uit van de onderhavige aanvraag en beschikking. Het vaccin bestaat uit CEF's die geïnfecteerd zijn met het recombinant HVT virus. Zowel productie als kwaliteitscontrole vinden plaats bij Merck Animal Health. Er vindt controle plaats op het ontstaan van cytopatisch effect (CPE), het aantal cellen en het vulvolume van de ampullen. Een batch van Innovax-ILT wordt vrijgegeven indien deze steriel is en vrij is van mycoplasma en van verontreinigingen met andere virussen. Voorbeelden van te testen virussen zijn *egg drop virus*, *turkey rhinotracheitis virus*, *chicken anaemia virus*, *duck enteritis virus* en *duck and goos parvovirus*. Tevens moet de identiteit van de batch bevestigd zijn voor vrijgifte.

Vervoer

Gedurende de proef zal een aantal gevaccineerde kippen vanaf de proeflocatie in Mariënveld getransporteerd worden naar de locatie van Intervet in Boxmeer. Het vervoer vindt plaats conform bijlage 9 van de regeling GGO waarbij de vervoerseenheid afgesloten kan worden en lekvrij is. De dieren zullen zelf in afsluitbare boxen vervoerd worden. De getransporteerde kippen zullen in onderdrukisolatoren gehouden worden en geïnfecteerd worden met wildtype ILT en/of *Marek's Disease virus*. Deze activiteiten vinden plaats onder vergunning IG 98-085. Na afloop van de experimenten met de getransporteerde kippen worden ze geëuthanaseerd en onderzocht op ziekteverschijnselen.

Monsternamen en analyse

Op verschillende tijdstippen zullen van een deel van de gevaccineerde kippen via een bloedvat in de vleugel bloedmonsters worden genomen waarin het GGO aanwezig zou kunnen zijn. De verwerking en analyse van de monsters en vaccinatiestudies met wildtype ILT virus en *Marek's Disease virus* zullen plaatsvinden in laboratoria van Intervet in de gemeente Boxmeer. Deze werkzaamheden vinden plaats onder vergunning IG 98-085.

Afval en besmet materiaal

Alle dieren die deelnemen aan het experiment worden na afloop geëuthanaseerd en zullen als categorie 1 materiaal ter destructie worden aangeboden. Categorie 1 materiaal is niet voor dierlijke of menselijke consumptie geschikt en zal als zodanig worden vernietigd. Kadavers van de dieren die tijdens de studie overlijden zullen evenzo als categorie 1 materiaal worden afgevoerd voor destructie en komen ook niet in de voedselketen terecht. Het aantal eieren dat mogelijk tijdens de proef gelegd wordt door de kippen zal minimaal zijn aangezien kippen pas rond 17-18 weken met leggen beginnen. Alle gelegde eieren zullen als categorie 1 materiaal ter destructie worden aangeboden.

Afval zal voornamelijk bestaan uit mest en strooisel dat zal worden verzameld in gesloten containers en vervoerd zal worden naar een bedrijf voor verbranding. De containers worden na gebruik ontsmet. Na verwijdering van de mest en strooisel wordt de ruimte waarin de kippen werden gehouden gereinigd en ontsmet. Het na de reiniging van de stal ontstane afvalwater zal worden opgevangen in de mestkelder. De inhoud van de mestkelder zal 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.

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

4.6. Interactie met het milieu

Het vaccin Innovax-ILT dat in deze studie aan ééndagskuikens toegediend wordt is gebaseerd op het wildtype HVT virus, stam FC126. Het uitgangsvirus HVT is niet-ziekteverwekkend en wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek. De producten van de gekloneerde genen gD en gl van het ILT virus maken in het GGO deel uit van de envelop van het recombinante HVT virus. Het vaccin (Innovax-ILT) bestaat uit kippenembryo fibroblasten die geïnfecteerd zijn met het recombinant HVT virus. Ééndagskuikens worden subcutaan gevaccineerd waarna het vaccin een interactie aan gaat met het afweersysteem. 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 dan van de uitgangsvector HVT. De gekloneerde genen leiden niet tot verandering van virulentie en tropisme van de uitgangsvector. Innovax-ILT is een vaccin dat al in verscheidene landen is geregistreerd en wordt gebruikt voor de vaccinatie van legkippen tegen infectie met het ILT en Marek's Disease virus. In de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis Innovax-ILT verkocht.

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

5. MILIEURISICOANALYSE

De milieurisicoanalyse 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 milieurisicoanalyse is gedetailleerd beschreven in het werkdocument "Milieurisicoanalyse behorend bij aanvraag IM 11-006". Het werkdocument is openbaar en wordt ter inzage gelegd bij de (ontwerp)beschikking.

Bij de milieurisicoanalyse van de onderhavige aanvraag zijn alle punten van bijlage III van de Richtlijn beschouwd. Alleen de voor de onderhavige aanvraag relevante aspecten zijn daarna in de beoordeling betrokken. De technisch-wetenschappelijke milieurisicoanalyse is onder verantwoordelijkheid van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu uitgevoerd. Bij de analyse van de mogelijke risico's is de methodiek gevolgd zoals beschreven in bijlage II van de Richtlijn en de bijbehorende Richtsnoer (2002/623/EG).

Hieronder is deze wetenschappelijk technische milieurisicoanalyse samengevat, waarbij alleen de voor de onderhavige aanvraag relevante aspecten zijn beschreven.

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

5.1. Algemeen

Het vaccin (Innovax-ILT) bestaat uit kippenembryo fibroblasten die geïnfecteerd zijn met het recombinant HVT virus (het GGO). In de HVT vector zijn twee genen gekloneerd van het ILT virus die coderen voor de glycoproteïne D (gD) en glycoproteïne I (gl) eiwitten. Het doel van de genetisch gemodificeerde virale vector in de onderhavige aanvraag is om kippen te vaccineren tegen infectieuze laryngotracheitis (ILT) en de ziekte van Marek. Na vaccinatie kan het vaccin uitgescheiden worden via de veerfollikels van de kippen en kan dan via stof in het

milieu terecht komen. In de milieurisicoanalyse wordt beoordeeld of en hoe derden blootgesteld kunnen worden aan het vaccin en of vervolgens infectie van derden op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als het milieu, waaronder mensen, dieren en micro-organismen, in aanraking komt met het vaccin. Bij de beoordeling wordt uitgegaan van het feit dat het uitgangsgenoom HVT niet-ziekteverwekkend is en endemisch voorkomt in kalkoenen in Nederland. Daarbij is het vaccin Innovax-ILT al in de Verenigde Staten, Canada, Argentinië, Colombia, Costa Rica, Nepal, Peru, de Filipijnen en Thailand toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

5.2. Het GGO

Persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen

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 in kalkoenen ondermeer repliceren in longen, perifere witte bloedcellen, splenocyten (type cel van het afweersysteem), Bursa van Fabricius (orgaan in vogels waarin bloedcellen, zogenaamde B-cellen, uitrijpen) 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. Het virus kan via deze natuurlijke verspreidingsroute van inhalatie alleen kalkoenen infecteren. HVT kan alleen door vaccinatie fazanten en kippen infecteren en kan vervolgens in deze vogels repliceren, maar HVT veroorzaakt geen ziekte. HVT is niet cytolytisch, veroorzaakt geen ziekte en heeft geen nadelig effect op het functioneren van het afweersysteem.

Innovax-ILT kan repliceren in kalkoenen. Door infectie via vaccinatie kan het GGO ook in kippen en fazanten repliceren. Studies hebben aangetoond dat het gastheerbereik en weefseltropisme van Innovax-ILT hetzelfde zijn als de uitgangsvector HVT. De veiligheid van Innovax-ILT is vergeleken met het uitgangsvirus HVT FC-126 dat sinds 1972 in de pluimvee industrie toegepast wordt. In totaal werden 8 veiligheidsstudies uitgevoerd. Studies met een 10x hogere dosering dan de te gebruiken dosis lieten zien dat het vaccin veilig is in kippen. De biologische eigenschappen en de verspreiding van Innovax-ILT bleken gelijk te zijn aan het uitgangsvirus HVT FC-126. Ook het gastheerbereik, replicatie en disseminatie in kippen was vergelijkbaar. De geïnserteerde ILT genen gD en gI in het genoom van HVT leiden niet tot verandering van virulentie en tropisme van de uitgangsvector. Mogelijke verspreiding in het milieu van het Innovax-ILT zal daarom niet anders zijn dan van de uitgangsvector HVT. In kippen kan het virus repliceren en kan het tijdelijk in geringe hoeveelheden uitgescheiden worden via de veerfollikels en kan dan via stof in het milieu terecht komen. Buiten de gastheer (kalkoenen) kan het virus enkele maanden, afhankelijk van de temperatuur en vochtigheid, overleven in veerstof. Het virus is gevoelig voor hoge temperatuur en vochtigheid.

Genoverdracht en complementatie

De uitgangsvector wordt opgekweekt in embryonale kippen fibroblasten, zogenoemde 'chicken embryo fibroblasts' (CEF). Dit zijn primaire cellen uit specifiek pathogen free (SPF) kippenembryo's van 10-11 dagen oud. Deze SPF kippenembryo's zijn vrij van onder andere ILT virussen en Marek's Disease virussen. Hierdoor is de kans op recombinatie tussen het GGO en verwante virussen tijdens het productieproces verwaarloosbaar klein.

Na vaccinatie kan het genetisch materiaal van het GGO uitgewisseld worden met wildtype HVT. Homologe recombinatie tussen het GGO en wildtype HVT zal echter alleen resulteren in reciproke uitwisseling en leidt slechts tot het verlies van de

geïnserteerde genen en het ontstaan van wildtype HVT. Theoretisch is het mogelijk dat gevaccineerde kippen geïnficeerd raken met MDV of andere herpesvirussen, waardoor recombinatie tussen het GGO en deze herpesvirussen mogelijk is. De kans hierop is echter verwaarloosbaar klein. Het HVT virus wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin en recombinatie tussen HVT en MDV of andere herpesvirussen is nooit gerapporteerd. De kans op recombinatie tussen het GGO en MDV zal niet groter zijn dan tussen HVT en MDV omdat de ILT insertie geen sequentie homologie vertoont met MDV.

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

Daarnaast kunnen de geïnserteerde ILT genen mogelijk recombineren met overeenkomstige glycoproteïne genen in een ILT virus. Aan een dergelijke recombinatie zijn geen gevolgen verbonden omdat de eigenschappen van het ILT virus niet zullen veranderen door recombinatie met de ILT genen uit het GGO. Recombinatie tussen de geïnserteerde ILT genen met overeenkomstige glycoproteïne genen in een ILT virus is zeer onwaarschijnlijk, omdat het ILT virus oppervlakte epitheelcellen van de trachea infecteert, terwijl het HVT virus, en ook Innovax-ILT, lymfoïde cellen infecteert. Het weefsel tropisme van Innovax-ILT is immers ten opzichte van de uitgangsvector HVT niet veranderd. Voor recombinatie dienen beide virussen in dezelfde cel aanwezig te zijn. Innovax-ILT wordt al veelvuldig in de VS toegepast en recombinatie met ILT virussen is nog nooit gerapporteerd. Het risico van recombinatie tussen het GGO en een ILT virus is daarom verwaarloosbaar klein.

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

Er zijn geen aanwijzingen dat het HVT virus via het ei (verticale transmissie) verspreid kan worden naar nakomelingen. De waarschijnlijkheid van kiembaantransmissie is daarom verwaarloosbaar klein. Daarbij worden alle eieren vernietigd die mogelijk tijdens de proef door de kippen gelegd worden.

5.3. Mogelijk schadelijke effecten van de GGO's 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 geïnficeerd door inademing van besmette stofdeeltjes. Het HVT virus kan ondermeer repliceren in longen, perifere witte bloedcellen, splenocyten, bursa en veerfollikels. In de longen kan het HVT virus door cellen van het afweersysteem worden opgenomen. HVT kan alleen door vaccinatie fazanten en kippen infecteren en kan vervolgens in deze vogels repliceren, maar HVT veroorzaakt ook in deze soorten geen ziekte. HVT is niet cytolytisch, veroorzaakt geen ziekte en heeft geen nadelig effect op het functioneren van het afweersysteem. Daarbij wordt HVT al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin om bescherming te bieden tegen de ziekte van Marek.

Studies hebben aangetoond dat het gastheerbereik en weefsel tropisme van Innovax-ILT hetzelfde zijn als de uitgangsvector HVT. Subcutane vaccinatie in duiven, kwartels, fazanten en kalkoenen laat zien dat zowel Innovax-ILT als HVT alleen repliceert in kalkoenen en fazanten. Zowel Innovax-ILT als HVT zijn niet-pathogeen voor duiven, kwartels, fazanten en kalkoenen. Terugpassage studies in kippen hebben aangetoond dat de virulentie van Innovax-ILT ten opzichte van de uitgangsvector HVT niet is veranderd. In deze studie werden ééndagskuikens subcutaan gevaccineerd met Innovax-ILT waarna het virus na 2 of 3 weken uit witte bloedcellen geïsoleerd werd. Het geïsoleerde virus werd vervolgens weer toegediend aan ééndagskuikens. Deze cyclus werd vijf maal herhaald. Tot 58 dagen na inoculatie werden de kippen gecontroleerd op ziekteverschijnselen. Er werden geen verschijnselen van de ziekte van Marek waargenomen.

Daarnaast is Innovax-ILT al in de Verenigde Staten, Canada, Argentinië, Colombia, Costa Rica, Nepal, Peru, de Filippijnen en Thailand toegelaten tot de markt. In de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin.

Geconcludeerd kan worden dat de gekloneerde ILT genen gD en gI 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 gekloneerde ILT genen gD en gI in het GGO leiden niet tot verandering van virulentie en tropisme ten opzichte van van de uitgangsvector. Mogelijke verspreiding in het milieu van Innovax-ILT zal daarom niet anders zijn dan van de uitgangsvector HVT. In kippen kan het virus repliceren en kan het tijdelijk in geringe hoeveelheden uitgescheiden worden via de veerfollikels en kan dan via stof in het milieu terecht komen. Innovax-ILT kan zich via stofdeeltjes door de lucht verspreiden, maar zal op deze manier alleen kalkoenen kunnen infecteren. Onder experimentele condities, waarbij zeer hoge uitscheiding van het virus gerealiseerd wordt, zou het virus kunnen verspreiden van kalkoenen of kippen naar andere kippen. Onder normale omstandigheden, zoals bij de huidige vaccinatiestudie, is dit echter niet te verwachten omdat uitscheiding via de veerfollikels in kippen ten opzichte van kalkoenen veel minder is en in tegenstelling tot kalkoenen, van voorbijgaande aard is.

Verspreiding naar kippen

Kippen zijn niet gevoelig voor infectie via de natuurlijke route van inhalatie (door inademing van stofdeeltjes). In een studie waarbij ééndagskuikens met het Innovax-ILT gevaccineerd werden en bij niet gevaccineerde kippen geplaatst werden, kon gedurende vier weken geen virus aangetoond worden in de niet-gevaccineerde kippen. Uit deze studie blijkt dat Innovax-ILT niet kan spreiden naar andere kippen. Een andere studie heeft aangetoond dat Innovax-ILT buiten de gastheer niet langer dan 48 uur infectieus is. De kans dat kippen en ander gevogelte, behalve kalkoenen, via de natuurlijke weg geïnfecteerd raken met het Innovax-ILT virus is zeer klein en verspreiding zal dus niet of nauwelijks plaatsvinden.

Hoewel het onwaarschijnlijk is dat door uitscheiding van Innovax-ILT door gevaccineerde kippen andere kippen geïnfecteerd raken, geeft de aanvrager aan dat in de huidige studie de afstand van de stal waar de kippen gehouden worden tot de dichtstbijzijnde hobbyhouder van kippen 300 meter hemelsbreed zal zijn. Het dichtstbijzijnde bedrijf waarop vleeskuikens worden gehouden ligt op een afstand van 1.5 km.

Verspreiding naar kalkoenen

Innovax-ILT kan zich alleen verspreiden door infectie van kalkoenen, maar de kans daarop wordt zeer klein geacht omdat kalkoenen veelal niet samen met kippen worden gehouden. Echter, indien verspreiding naar kalkoenen op zou treden dan zijn er geen pathogene effecten te verwachten. Evenals het endemisch voorkomende HVT virus is Innovax-ILT niet pathogeen voor kalkoenen. Daarbij geeft de aanvrager aan dat binnen een straal van 2 km rond de stal geen kalkoenen gehouden worden.

Verspreiding naar zoogdieren en andere vogels

Een studie van Intervet heeft aangetoond dat zowel Innovax-ILT als het uitgangsvirus HVT FC-126 niet in staat zijn om verschillende zoogdiercellen (rond, aap en hamster) te infecteren. In de literatuur is beschreven dat zoogdiercellen niet geïnfecteerd kunnen worden door HVT. Ook in pasgeboren hamsters, rhesus apen en marmoset apen kan HVT *in vivo* niet repliceren. Hierdoor is het ook onwaarschijnlijk dat mensen geïnfecteerd kunnen raken met Innovax-ILT. De kans dat andere vogels geïnfecteerd raken met Innovax-ILT en dat daardoor een schadelijk effect optreedt is verwaarloosbaar klein. Alle (ventilatie) openingen in de stal waar de gevaccineerde kippen gehouden worden 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.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

5.5. Schatting van het risico van het GGO

In de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat voor de vaccinatie van ééndagskuikens met Innovax-ILT de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Er zijn geen schadelijke effecten geïdentificeerd. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. 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 Innovax-ILT niet pathogeen is voor kalkoenen. Derhalve kan geconcludeerd worden dat met de introductie van Innovax-ILT de milieurisico's verwaarloosbaar klein zullen zijn.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

Aangezien de milieurisico's van de toepassing van Innovax-ILT 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.

6. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

In Bijlage II, onder D1 van de Richtlijn worden 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 risicoanalyse worden al deze punten hieronder opgesomd voor de in deze vergunning aangevraagde werkzaamheden, met hun bijbehorende conclusies.

1. Waarschijnlijkheid dat de GGO's in natuurlijke habitats persistent en invasief worden 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. HVT is endemisch in kalkoenen en zowel HVT als het GGO zijn niet pathogeen in kalkoenen, kippen en andere diersoorten. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. 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 de GGO's 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. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. 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 de GGO's en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten kunnen worden overgedragen

De waarschijnlijkheid van genetische overdracht van de geïnserteerde genen naar andere soorten bij toepassing van het GGO is aanwezig, maar aan eventuele recombinatie zijn geen nadelige gevolgen verbonden. Het HVT virus wordt al sinds 1972 gebruikt als kippenvaccin en recombinatie tussen HVT en MDV of andere herpesvirussen is nooit gerapporteerd. Daarbij is het Innovax-ILT vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. De kans op transmissie van de erfelijke eigenschappen naar andere virussen en dat hierdoor schadelijke effecten optreden is verwaarloosbaar klein.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

4. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen de GGO's en het proefdier, en tussen de GGO's 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 voor andere dieren, waaronder kippen, fazanten, duiven en kwartels. Het GGO is niet in staat om diverse zoogdiercellen te infecteren. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. Het is onwaarschijnlijk dat als gevolg van de geïnserteerde ILT genen schadelijke effecten optreden op niet-doelwit organismen.

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

De waarschijnlijkheid van effecten op 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. Zoogdiercellen kunnen niet geïnfecteerd worden door HVT of het GGO. 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 de GGO's en alle daarvan afgeleide producten indien deze voor diervoeder bestemd zijn.

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. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. De risico's van het GGO op de gezondheid van dieren is verwaarloosbaar klein. Het GGO zal niet in de voeder/voedselketen opgenomen worden. 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 de GGO is verwaarloosbaar klein, omdat de genetische modificatie niet zal leiden tot het ontstaan van een GGO die zelf schadelijke invloed hebben op de staande medische of veterinaire praktijk.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

7. ADVIES

Op 11 juni 2012 (CGM/120611-01) heeft de COGEM in haar advies aangegeven dat de risico's voor mens en milieu bij deze veldstudie met Innovax-ILT onder de voorgenomen werkvoorschriften vermoedelijk verwaarloosbaar klein zijn. Het dossier was echter niet volledig aangezien de aangeleverde informatie over de moleculaire karakterisatie van het GGO alsmede enkele gegevens van monitoringsstudies niet voldoende was. Hierdoor heeft de COGEM niet definitief kunnen concluderen dat de risico's voor mens en milieu bij deze veldstudie met Innovax-ILT verwaarloosbaar klein zijn. Op 26 en 29 juni 2012 heeft de aanvrager aanvullende gegevens geleverd. Op 18 juli 2012 heeft de COGEM negatief geadviseerd (CGM/120718-01) aangezien de moleculaire karakterisatie nog onvoldoende onderbouwd was. De aanvrager heeft vervolgens op 3 september 2012, 20 september 2012 en 10 oktober 2012 aanvullende onderbouwende gegevens aangeleverd. Op 24 oktober 2012 heeft de COGEM over de aanvullende informatie geadviseerd (CGM/121024-01). De COGEM is van mening dat er voldoende experimenteel bewijs is aangeleverd om vast te kunnen stellen dat de genetische samenstelling van het GGO voldoet aan zijn theoretische beschrijving en dat het GGO genetisch stabiel is. De COGEM acht hiermee haar eerder gemaakte bezwaren weggenomen en is op basis van alle aangeleverde data van mening dat de risico's voor mens en milieu van deze veterinaire studie verwaarloosbaar klein zijn.

8. ZIENSWIJZEN NAAR AANLEIDING VAN DE KENNISGEVING VAN DE AANVRAAG EN DE ONTWERPBESCHIKKING

Zienswijzen ingebracht door 75 personen (zie bijlage 4):

1. De indieners van de zienswijzen geven aan dat in de aanvraag staat vermeld dat het GGO mogelijk in het vlees terecht kan komen. Zij willen echter nu en in de toekomst geen kippenvlees eten van deze geïnjecteerde kippen.

Reactie: De kippen en mogelijk gelegde eieren in deze studie zijn niet bestemd voor verwerking in de voedselindustrie. Alle aan de proef deelnemende dieren worden na afloop van het experiment 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 dieren die tijdens de studie overlijden zullen evenzo als categorie 1 materiaal worden afgevoerd voor destructie en komen ook niet in de voedselketen terecht. Ook alle mogelijk gelegde eieren zullen als categorie 1 materiaal ter destructie worden aangeboden. Hierdoor is het uitgesloten dat met het GGO gevaccineerde dieren of eieren in de voedselketen terecht zullen komen.

2. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat, ook al wordt de mest en het stro verwijderd, het gentichevirus in de lucht terecht zal komen en dat het GGO dan overall heen kan en niet meer controleerbaar is. Daarbij verwijzen zij naar een document van het Duitse Umwelt Institut Munchen.

Reactie: In kippen kan het GGO vaccin tijdelijk in geringe hoeveelheden uitgescheiden worden via de veerfollikels en kan dan via stof in het milieu terecht komen. Onder normale omstandigheden, zoals bij de huidige vaccinatiestudie, is de kans op

uitscheiding via de veerfollikels in kippen klein omdat het tijdelijk is. Daarbij zal mest en strooisel verzameld worden in gesloten containers en worden vervoerd naar een bedrijf voor verbranding. In het onwaarschijnlijke geval dat het GGO toch door de kippen uitgescheiden wordt kan het zich via stofdeeltjes door de lucht verspreiden, maar zal op deze manier alleen kalkoenen kunnen infecteren. Indien verspreiding naar kalkoenen op zou treden dan zijn er geen pathogene effecten te verwachten. Evenals het endemisch voorkomende HVT virus is het GGO niet pathogeen voor kalkoenen. Daarbij worden binnen een straal van 2 km rond de stal geen kalkoenen gehouden. Mensen kunnen niet geïnfecteerd worden met het wildtype HVT virus en ook niet met het GGO. Hierdoor is de kans op schadelijke effecten in mensen te verwaarlozen. Uit de milieurisicoanalyse blijkt dat de toepassing van het GGO niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120611-01, CGM/120718-01 en CGM/121024-01) dat de risico's van deze veterinaire studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie, in overeenstemming met de Minister van EZ, tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

3. De indieners van de zienswijzen missen bij de aanvraag een MSDS Material Safety Data Sheet (veiligheidsinformatieblad). Als dat niet toegevoegd is, is de aanvraag incompleet en moet de vergunningverlening daarop worden afgewezen.

Reactie: Een veiligheidsinformatieblad is door de aanvrager niet meegeleverd, omdat het leveren van een veiligheidsblad geen vereiste is bij een aanvraag voor een introductie in het milieu vergunning op grond van het Besluit ggo. Bij het op de markt brengen van bijvoorbeeld een chemische stof of een medicijn kan wel om een dergelijk formulier gevraagd worden. In dit geval betreft het een veterinaire studie van een vaccin in ontwikkeling, voorafgaand aan een eventuele marktregistratie.

4. De indieners van de zienswijzen vragen zich af of het volgens de EU richtlijn 2001/18 toegestaan is dat de productie van het vaccin in de Verenigde Staten plaatsvindt.

Reactie: De productie van het GGO vindt plaats in de Verenigde Staten en maakt geen deel uit van de onderhavige aanvraag en beschikking. In de EU richtlijn 2001/18 wordt geen melding gemaakt dat de productie van het GGO in dezelfde lidstaat moet plaatsvinden. Bijlage III van de EU richtlijn 2001/18 geeft een opsomming van informatie die aangeleverd moet worden om een milieurisicobeoordeling te kunnen verrichten. Deze informatie bevat ook aspecten die betrekking hebben op de productie van het GGO en zijn als zodanig in de milieurisicoanalyse van het GGO vaccin in beschouwing genomen. Uit de milieurisicoanalyse blijkt dat de toepassing van het GGO niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. Ook de COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120611-01, CGM/120718-01 en CGM/121024-01) dat de risico's van deze veterinaire studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

5. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat het levend gentechvirus vaccin een gevaar voor kalkoenen vormt.

Reactie: Het GGO vaccin Innovax-ILT is gebaseerd op het wildtype HVT virus. HVT is endemisch in kalkoenen en zowel HVT als het GGO zijn niet pathogeen voor kalkoenen en voor andere dieren, waaronder kippen, fazanten, duiven en kwartels. Uit de milieurisicoanalyse blijkt dat het gastheerbereik, tropisme, virulentie en mogelijke verspreiding in het milieu van het GGO niet anders zijn dan van de uitgangsvector HVT. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120611-01, CGM/120718-01 en CGM/121024-01) dat de risico's van deze veterinaire studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie, in overeenstemming met de Minister van EZ, tot de conclusie gekomen dat de risico's

voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

6. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat het doel van de proeven puur commercieel is.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op ethische aspecten van de proef. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

7. De indieners van de zienswijzen halen een passage uit de aanvullende informatie van 21 februari 2011 aan waarin gesteld wordt dat de inhoud van de mestkelder bij de kippenhouder op het land wordt uitgereden. Daarbij staat in deze passage dat de aanwezigheid van het GGO in het bedrijfsafvalwater geen risico vormen voor mens, dier en milieu. De indieners van de zienswijzen stellen echter dat het GGO een extra risico vormt, omdat het een levend virus is dat uitgereden wordt op het land.

Reactie: Mest en strooisel zal worden verzameld in gesloten containers en vervoerd worden naar een bedrijf voor verbranding. Na verwijdering van de mest en het strooisel wordt de ruimte waarin de kippen werden gehouden gereinigd en ontsmet. Het na de reiniging van de stal ontstane afvalwater zal worden opgevangen in de mestkelder. De inhoud van de mestkelder zal 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. Zoals in de reactie op zienswijze 5 al vermeld is, kunnen door verspreiding van het GGO in het milieu uitsluitend kalkoenen geïnfecteerd worden. De schadelijke effecten die als gevolg hiervan mogelijk kunnen optreden zullen echter verwaarloosbaar klein zijn omdat het GGO vaccin niet pathogeen is voor kalkoenen. Daarbij worden binnen een straal van 2 km rond de stal geen kalkoenen gehouden. Derhalve kan geconcludeerd worden dat met de introductie van Innovax-ILT de milieurisico's verwaarloosbaar klein zullen zijn. Daarbij concludeert de COGEM in haar adviezen (CGM/120611-01, CGM/120718-01 en CGM/121024-01) dat de risico's van deze veterinaire studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

8. De indieners van de zienswijzen halen een uitspraak van 6 september 2011 van het Europese Hof van Justitie aan waarin geschreven staat dat sporen van gentech materiaal, hoe klein ook niet zonder meer kunnen worden getolereerd. Geëxtrapoleerd naar deze zaak zou gesteld kunnen worden dat dus ook als er gentech materiaal in mest zit, die niet zonder meer mag worden uitgereden. De uitspraak over besmette honing geeft impliciet aan dat de introductie van GMO in het milieu in strijd is met artikel 1, 1st protocol, het recht op ongestoord genot van eigendom, Artikel 5 recht op vrijheid en veiligheid en Artikel 8 recht op integriteit van het lichaam.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft in algemene zin betrekking op de keuzevrijheid van burgers. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. Daarbij hebben de experimenten met het GGO vaccin geen direct verband met honing.

Zoals in de reactie op zienswijze 7 gesteld wordt, zal de inhoud van de mestkelder alleen bij de kippenhouder uitgereden worden op zijn land. De kans is aanwezig dat het afvalwater in de mestkelder een geringe hoeveelheid GGO zal bevat en dat dit via deze weg in het milieu zal terechtkomen. De kans op verspreiding van het GGO in het milieu en dat daardoor derden worden geïnfecteerd is alleen aanwezig voor kalkoenen. Zoals eerder aangegeven worden binnen een straal van 2 km rond de stal geen kalkoenen gehouden. De schadelijke effecten die als gevolg van infectie van

kalkoenen mogelijk zouden kunnen optreden zullen echter verwaarloosbaar klein zijn, omdat het GGO vaccin niet pathogeen is voor kalkoenen. Op basis van deze informatie is het Ministerie, in overeenstemming met de Minister van EZ, tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

9. De indieners van de zienswijzen vragen zich af hoe zeker het is, dat er geen schadelijke effecten op zullen treden, ook voor mens en milieu, afgezien van het feit, of er eigenlijk wel enig voordeel voor deze dieren zal zijn. Het ontwikkelen van een gentech vaccin kan erg gevaarlijk zijn, er is een groot risico vanwege het mogelijke ontstaan van nieuwe ziekteverwekkers met een grotere virulentie en een breder gastheerbereik dan de originele ziekteverwekker. En er is geen mogelijkheid om deze uit het milieu terug te halen. Daarbij verwijzen de indieners van de zienswijzen naar het experiment met de bacterie *Yersinia pseudotuberculosis* en de problematiek rondom Q-koorts, vogelgriep en de gentech tomaten van Calgene.

Reactie: De mogelijk schadelijke effecten voor mens en milieu zijn al behandeld in de reacties op zienswijzen 5 en 7. Het GGO vaccin Innovax-ILT is gebaseerd op het wildtype HVT virus. HVT is endemisch in kalkoenen en zowel HVT als het GGO zijn niet pathogeen voor kalkoenen en voor andere dieren, waaronder kippen, fazanten, duiven en kwartels. Uit de milieurisicoanalyse blijkt dat het gastheerbereik, tropisme, virulentie en mogelijke verspreiding in het milieu van het GGO niet anders zijn dan van de uitgangsvector HVT. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120611-01, CGM/120718-01 en CGM/121024-01) dat de risico's van deze veterinaire studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

De vraag of er wel enig voordeel voor de dieren zal zijn is niet gericht op de milieurisicoanalyse. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. Tot slot is het onduidelijk wat het verband is tussen het veterinaire experiment met het GGO vaccin Innovax-ILT en de door de indieners van de zienswijzen genoemde kwesties rondom *Yersinia pseudotuberculosis*, Q-koorts, vogelgriep en de gentech tomaten van Calgene.

10. De indieners van de zienswijzen melden dat de boerderij waar de proef plaats zal vinden te koop staat. Het lijkt er zelfs op, dat er niemand meer woont. De vraag is of de nieuwe eigenaar wel aan deze proef mee wil werken en extra moet betalen voor pluimveerechten.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse en de aangehaalde aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

11. De indieners van de zienswijzen vinden deze proeven op één-dagskuikens onethisch.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op ethische aspecten van de proef. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. Overigens geldt dat voor het uitvoeren van een dergelijke proef met dieren op grond van artikel 10a, eerste lid, onder a, van de Wet op de dierproeven instemming van de dierexperimentencommissie benodigd is. Deze commissie beoordeelt onder andere de ethische aspecten van het gebruik van dieren voor de betreffende proefdoeleinden.

12. De indieners van de zienswijzen geven aan dat exacte kaarten van het gebied ontbreken en dat dit een vereiste is volgend EU richtlijn 2001/18.

Reactie: In de aanvraag in onderdeel A.5. wordt het exacte adres van de locatie waar de proeven zullen worden uitgevoerd aangegeven. Hiermee is de locatie waar de proef plaatsvindt voor derden inzichtelijk. Daarbij is de vergunninghouder verplicht om vóór de aanvang van de werkzaamheden een beschrijving van de voorgenomen werkzaamheden in te dienen, waarbij in ieder geval nogmaals vermeld moet worden op welke locatie de werkzaamheden van start gaan. Dit document en ook de aanvraag is openbaar en maakt onderdeel uit van het dossier. Dit is conform de vereiste informatie zoals vermeld in bijlage III bij Richtlijn 2001/18.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

13. De indieners van de zienswijzen halen fragmenten ("Wetenschap van vaccinatieschade") en artikelen ("Genetically Engineered Virus-Vectored Vaccines – Environmental Risk Assessment and Management Challenges" en "De verborgen gevaren van vaccinaties") aan en enkele uitspraken van holistische dierenartsen met betrekking tot hun patiënten. Ze zijn het met de schrijvers hiervan eens, dat deze gentech virusvaccins een milieurisico vormen. Daarbij wordt in een van deze stukken gesuggereerd dat gemodificeerde levende virus vaccins juist een negatieve invloed hebben op het immuunsysteem en allerlei andere ziektes zoals kanker in de hand werken.

Reactie: Evenals in de reactie op zienswijze 5, 7 en 9, kan gesteld worden dat voor de vaccinatie van ééndagskuikens met Innovax-ILT er geen schadelijke effecten geïdentificeerd zijn. Daarbij is het vaccin in diverse landen toegelaten tot de markt en in de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. 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 Innovax-ILT niet pathogeen is voor kalkoenen. Derhalve kan geconcludeerd worden dat met de introductie van Innovax-ILT de milieurisico's verwaarloosbaar klein zullen zijn. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120611-01, CGM/120718-01 en CGM/121024-01) dat de risico's van deze veterinaire studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie, in overeenstemming met de Minister van EZ, tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

De zienswijze over gemodificeerde levende virus vaccins en de negatieve invloed op het immuunsysteem is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft in het algemeen betrekking op de werkzaamheid van vaccins en de veronderstelde negatieve effecten op gevaccineerde dieren. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

Zienswijze ingebracht door A.P. van der Veer te Yde (zie bijlage 4):

14. De indiener van de zienswijze geeft aan dat al schadelijke Bt toxinen gevonden zijn in het bloed van zwangere vrouwen en hun ongeboren baby's.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze zich verhoudt tot de aangevraagde werkzaamheden. Het toedienen van Bt toxinen is niet aan de orde in deze aanvraag. Daarom wordt niet verder op deze zienswijze ingegaan.

9. CONCLUSIE

Het doel van deze studie is om de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin tegen ILT en de ziekte van Marek bij kippen aan te tonen ten behoeve van marktregistratie voor de Europese Unie. In deze studie wordt een levend recombinant cel-geassocieerd virus gebruikt dat bestaat uit het HVT virus met daarin gekloneerd de genen coderend voor de glycoproteïnes D en I van het ILT virus. Het vaccin, genaamd Innovax-ILT, zal subcutaan toegediend worden aan ééndagskuikens. 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 Innovax-ILT is al in verscheidene landen toegelaten tot de markt. In de periode 2007 tot 2010 zijn wereldwijd meer dan 1,13 miljard dosis Innovax-ILT verkocht waarbij er geen problemen gerapporteerd zijn met betrekking tot de veiligheid van het vaccin. De kans is verwaarloosbaar klein is dat de gekloneerde ILT genen gD en gI leiden niet 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 Innovax-ILT niet pathogeen is voor kalkoenen. Concluderend kan gesteld worden dat het risico voor mens en milieu bij toepassing van het GGO verwaarloosbaar klein is.

Uit de milieurisicoanalyse blijkt 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 bepalingen van het Besluit GGO en de Richtlijn. 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.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

Naar aanleiding van deze overwegingen, gelet op het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer alsmede op de Wet milieubeheer,

B E S L U I T:

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

- I Aan Intervet International B.V. te Boxmeer tot en met 31 december 2016 een vergunning te verlenen als bedoeld in artikel 23 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer.

- II Aan de vergunning, waarvan de op 12-10-2011 ingediende vergunningaanvraag en de daarbij behorende stukken deel uitmaken, worden de hierna volgende voorschriften verbonden:

Artikel 1. Definities en begrippen

In deze vergunning wordt, voor zover van toepassing, verstaan onder:

- a. Besluit: Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer;
- b. COGEM: commissie genetische modificatie, ingesteld bij de Wet milieubeheer;
- c. Staatssecretaris: Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, p.a. Directie Veiligheid en Risico's, Postbus 20901, 2500 EX Den Haag
- d. ILT: *Infectieuze Laryngotracheitis Virus*
- e. HVT: *Herpes Virus of Turkeys*
- f. MDV: *Marek's Disease Virus*
- g. CEF: Chicken Embryo Fibroblasts
- h. SPF: Specific Pathogen Free
- i. Het GGO: HVT virus met daarin gekloneerd de genen coderend voor de glycoproteïnes D en I van het ILT virus
- j. Innovax-ILT: met het GGO geïnfecteerde CEFs (het vaccin)
- k. pfu: plaque forming units
- l. CPE: cytopatisch effect

Artikel 2. Toegestane werkzaamheden

- a. De onderhavige vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden met het genetisch gemodificeerde HVT virus, in de gemeente Oost Gelre.
- b. Jaarlijks mogen werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid uitsluitend doorgang vinden:
 - a. nadat aan de Staatssecretaris het verslag als bedoeld in Artikel 7, vierde lid, is gezonden; deze bepaling geldt niet voor de eerste keer dat werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid worden uitgevoerd;
 - b. voor zover die werkzaamheden zijn beschreven in de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in Artikel 5 en voorzover er minstens 15 dagen zijn verstreken nadat die beschrijving conform Artikel 5 aan de Staatssecretaris is gezonden, of zodra de ontvangst van de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden schriftelijk is bevestigd.

Artikel 3. **Algemene voorschriften**

1. De vergunninghouder dient tijdens de uitvoering van de werkzaamheden als bedoeld in Artikel 2 zich te verzekeren van de volledige zeggenschap over de werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen. Daartoe dient voor aanvang van de werkzaamheden in het logboek, als bedoeld in Artikel 7, eerste lid, te worden vastgelegd op welke wijze de zeggenschap wordt gegarandeerd.
2. Medewerkers die uit hoofde van hun functie betrokken zijn bij de werkzaamheden, als bedoeld in Artikel 2 dienen op de hoogte te zijn van de bepalingen in deze vergunning en de invulling daarvan. Hiertoe dient een instructie te worden opgesteld die aan de bij de werkzaamheden betrokken personen ter beschikking wordt gesteld en bij het logboek, als bedoeld in Artikel 7, eerste lid, wordt gevoegd.
3. Voor het interne toezicht op de vergunning worden één of meer milieuveiligheidsfunctionarissen aangesteld die door de Staatssecretaris van IenM zijn toegelaten. Deze functionarissen zijn deskundig met betrekking tot de werkzaamheden waarvoor deze vergunning is verleend.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

Artikel 4. **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 zoals opgenomen in de vergunningaanvraag:
 - a. maximaal 20.000 dieren nemen deel aan het experiment;
 - b. 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 goede hygiënesluis aanwezig is waarin kleding en schoeisel gewisseld kunnen worden;
 - c. in de stal zal geen pluimvee aanwezig zijn dat geen deel uitmaakt van het experiment;
 - d. alle dieren worden aan het einde van het experiment geëuthanaseerd en als categorie 1 materiaal worden afgevoerd voor destructie zodat ze niet in de voedselketen terecht komen;
 - e. alle gelegde eieren en alle tijdens de studie overleden dieren worden als categorie 1 materiaal afgevoerd voor destructie zodat ze niet in de voedselketen terecht komen;
 - f. geproduceerd afval zoals mest en strooisel zal worden verzameld in gesloten containers en worden afgevoerd voor verbranding. De containers worden na gebruik ontsmet;
 - g. na verwijdering van de mest en strooisel wordt de ruimte waarin de dieren werden gehouden gereinigd en ontsmet.

Artikel 5. **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 aangetekend te zenden aan de Staatssecretaris.
2. Voor het maken van een beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid, dient tenminste het bij deze vergunning gevoegde formulier 'beschrijving van voorgenomen werkzaamheden' volledig en naar waarheid te worden ingevuld, waarbij in ieder geval vermeld dient te worden op welke datum en op welke locatie de werkzaamheden van start gaan en hoeveel proefdieren worden geïncubeerd.

Artikel 6. Voorschriften met betrekking tot controle

1. Iedere wijziging van gegevens met betrekking tot de vergunningaanvraag of de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden, moeten in het logboek worden opgenomen en onverwijld schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld. Tot wijzigingen van gegevens behoren in ieder geval:
 - wijziging (in de naamgeving) van de rechtspersoon zoals vermeld in de aanvraag,
 - wijziging van contactpersoon, of
 - wijziging van milieuveiligheidsfunctionaris
2. Gedurende het uitvoeren van de in Artikel 2, eerste lid, bedoelde werkzaamheden moet regelmatig en doelmatig op locatie gecontroleerd worden op afwijkingen ten opzichte van de gegevens in de onderliggende aanvraag. Deze afwijkingen dienen te worden genoteerd in een logboek, als bedoeld in Artikel 7, eerste lid.
3. Afwijkingen van de werkzaamheden, zoals bedoeld in het tweede lid, die van invloed kunnen zijn op de risico's 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 in Artikel 2, eerste lid, moet onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld.
5. Bij een schriftelijke melding kan contact opgenomen worden met het RIVM/SEC/Bureau GGO, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven of via faxnummer 030-2744401.
Bij een telefonische melding als bedoeld in het derde en vierde lid, kan 24 uur per dag contact opgenomen worden met het Ministerie van IenM, 070-3832425.
Tijdens kantooruren kan ook contact opgenomen worden met het RIVM/SEC/Bureau GGO, telefoonnummer 030-2742793.
6. Bij een melding, als bedoeld in het derde en vierde lid, moeten aan de Staatssecretaris onverwijld de gegevens zoals gevraagd in het bij de beschikking gevoegde meldingsformulier "Meldingsformulier onverwachte situaties" worden doorgegeven. Dit formulier is beschikbaar via de website <http://bggo.rivm.nl>.

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

Artikel 7. Voorschriften met betrekking tot verslaglegging

1. De vergunninghouder is verplicht van de voortgang van de werkzaamheden, als bedoeld in Artikel 2, eerste lid, doelmatig en frequent een logboek bij te houden.
2. In het logboek, als bedoeld in het eerste lid, moeten tenminste de gegevens zoals vermeld in de bij deze vergunning behorende bijlage 'inhoud logboek' worden bijgehouden.
3. De vergunninghouder is verplicht het logboek, als bedoeld in het eerste lid, ter beschikking te houden van toezichthoudende ambtenaren.
4. De vergunninghouder is verplicht jaarlijks een verslag van verrichte werkzaamheden, voor het eind van het kalenderjaar waarin die werkzaamheden hebben plaatsgevonden, aangetekend te zenden aan de Staatssecretaris.
5. Voor het maken van het verslag van verrichte werkzaamheden, als bedoeld in het vierde lid, dient tenminste het bij deze vergunning gevoegde formulier 'verslag van verrichte werkzaamheden' volledig en naar waarheid te worden ingevuld.
6. De vergunninghouder is verplicht na voltooiing van de werkzaamheden die vallen onder de onderhavige vergunning voor introductie in het milieu voor het einde van het kalenderjaar een verslag in te dienen over de resultaten van de werkzaamheden. Hiertoe dient het rapportageformulier te worden gebruikt zoals dat is vastgelegd in de beschikking nr. 2003/701/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 29 september 2003 (PbEU L254).

Artikel 8. Nadere eisen

De vergunninghouder dient te voldoen aan de door de Staatssecretaris te stellen nadere eisen als bedoeld in artikel 9.2.2.3 Wet milieubeheer, betreffende de voorschriften bedoeld in de voorgaande artikelen.

05 februari 2013,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU,

namens deze,

de directeur Veiligheid en Risico's,



drs. ing. Peter Torbijn

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

BESCHRIJVING VAN VOorgenomen WERKZAAMHEDEN

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

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

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Nummer van de vergunning: **“nummer vergunning”**
- 1.2. Het kalenderjaar waarvoor deze beschrijving van voorgenomen werkzaamheden geldt:
- 1.3. De datum waarop het eerste proefdier behandeld zal worden (alleen van toepassing indien de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden betrekking heeft op het jaar van start van de studie):

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN

- 2.1. Beschrijf het doel van de studie:
- 2.2. Geef een korte inhoudelijke beschrijving van de studie:
- 2.3. Geef een beschrijving van de te gebruikte batch van GGO(s) waarbij in ieder geval wordt vermeld:
 - een beschrijving van het/de GGO(s): de naam, aard van de vector, beschrijving van de modificaties:
 - de concentraties van de GGO(s):
 - aard van eventueel naast het/de GGO(s) aanwezige organismen of biologisch actieve stoffen:
 - de uit oogpunt van milieuveiligheid gestelde verwerpingscriteria waaraan de batch voldoet:
- 2.4. Wat is de maximale dosis per toediening aan een proefdier, en wat is de maximale cumulatieve dosis die aan een proefdier in de studie toegediend wordt:
- 2.5. Beschrijf via welke toedieningsweg(en) het GGO aan het proefdier wordt toegediend:
- 2.6. Vermeld het aantal proefdieren die reeds in de studie opgenomen zijn en vermeld het aantal proefdieren dat nog geïncubeerd zal worden in de studie:
- 2.7. Geef de volgende locatiegegevens, waaronder bezoekadressen en nummers van de ruimten, van:
 - de bewaarplaats(en) van de batch:
 - de bewaarplaats(en) van biologisch materiaal anders dan afval, afkomstig uit deze studie:
 - de plaats(en) waar de batch bereid wordt en waar handelingen worden uitgevoerd met biologisch (proefdier) materiaal afkomstig uit deze studie:
 - de plaats waar het logboek kan worden ingezien:
- 2.8. Geef de locatie (bezoekadres) waar proefdieren worden behandeld en gehuisvest:
- 2.9. Beschrijf hoe gevolg wordt gegeven aan de bijzondere voorschriften bedoeld in Artikel 4 van de vergunning:
- 2.10. Beschrijf alle, uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu, te monitoren aspecten:

3. AFVALVERWERKING

- 3.1. Beschrijf de samenstelling van het verwachte afval:
- 3.2. Geef de locatie waar afval wordt opgeslagen voordat het wordt afgevoerd of vernietigd:
- 3.3. Beschrijf de wijze waarop het afval zal worden verwerkt:

INHOUD LOGBOEK

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

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Vermeld het nummer van de vergunning. *“nummer vergunning”*

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

De volgende gegevens moeten in het logboek worden opgenomen:

2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN

- 2.1. De datum van verzending van de jaarlijkse beschrijving van voorgenomen werkzaamheden aan het bevoegd gezag, en de datum van ontvangst van een eventuele reactie van het bevoegd gezag
- 2.2. Voor iedere batch:
- de datum van ontvangst
 - een kopie van de kwaliteitsgegevens
 - de actuele plaats van opslag
- 2.3. Voor ieder geïncorporeerd proefdier de resultaten van tests waaruit blijkt dat het proefdier voldoet aan de in de vergunning gestelde in- en exclusiecriteria
- 2.4. Voor iedere toediening aan een proefdier een beschrijving van eventuele onvoorziene omstandigheden die zich bij de toediening en/of na de toediening hebben voorgedaan, waarbij in ieder geval de volgende gegevens opgenomen dienen te zijn:
- de naam of codering van het proefdier
 - de maatregelen die zijn genomen om de gevolgen voor mens en milieu te beperken
 - de datum waarop en de autoriteit aan wie melding is gedaan
 - indien geen melding is gedaan: de reden waarom melding achterwege is gebleven
- 2.5. Gegevens over huisvesting (of dierverblijf) en beëindiging van deelname aan de studie van een proefdier:
- de naam of codering van het proefdier
 - datum van opname in huisvesting en locatie van huisvesting
 - datum van vertrek uit huisvesting of beëindiging van deelname aan de studie
 - de tests en de resultaten op grond waarvan besloten is tot beëindiging van de huisvesting
 - eventuele andere redenen voor beëindiging van de huisvesting of deelname aan de studie

3. VERVOER

- 3.1. Vermeld de data waarop materiaal is vervoerd buiten de instelling waar de behandeling van de proefdieren plaatsvindt en vermeld daarbij de hoeveelheid materiaal, het verzendadres en de wijze van verpakken. Het voorgaande geldt voor het studiemateriaal dat aan de proefdieren wordt toegediend maar ook voor monsters die mogelijk GGO's kunnen bevatten.

4. AFVALVERWERKING

- 4.1. Voor alle afval dat GGO's bevat of kan bevatten, inclusief alle van een proefdier afgenomen materiaal:
- de datum, de locatie en de manier van afvalverwerking
 - in geval van verbranding in een vuilverbrandingsinstallatie, voeg de schriftelijke bewijzen van vernietiging toe.

VERSLAG VAN VERRICHTE WERKZAAMHEDEN

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

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

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Nummer van de vergunning: **“nummer vergunning”**
- 1.2. Jaar van verslaglegging:

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN

- 2.1. Beschrijf de proefopzet:
- 2.2. Beschrijf het doel van de proef:
- 2.3. Geef de namen van de gebruikte GGO's en beschrijf kort de genetische modificatie:

3. RESULTATEN

- 3.1. Beschrijf de resultaten van de verrichte werkzaamheden:
- 3.2. Vermeld het aantal proefdieren dat
 - in de verslagperiode nieuw is geïncubeerd:
 - reeds eerder werd geïncubeerd, en dit jaar nog deelnam aan het onderzoek:
 - in de toekomst nog geïncubeerd kan worden:
- 3.3. Geef aan hoeveel proefdieren dit jaar de studie hebben afgerond en hoeveel proefdieren dit jaar met de studie vroegtijdig zijn gestopt waarbij aangegeven moet worden wat hiervan de reden is geweest:
- 3.4. Beschrijf de onverwachte neveneffecten geconstateerd bij het uitvoeren van specifieke testen:
- 3.5. Beschrijf waargenomen afwijkingen ten opzichte van de vooraf verwachte resultaten die van belang kunnen zijn voor de milieurisicobeoordeling:
- 3.6. Beschrijf indien van toepassing de resultaten van de uitgevoerde monitoring:
- 3.7. Beschrijf hoe gevolg is gegeven aan de bijzondere voorschriften bedoeld in Artikel 4 van de vergunning:
- 3.8. Geef aan welke waarnemingen, die van belang zijn voor de beschreven milieurisicobeoordeling, gedaan zijn in andere vergelijkbare (inter)nationale studies:

NAMEN VAN DE 75 PERSONEN DIE ZIENSWIJZEN HEBBEN INGEDIEND

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1

1. M. Bos te Lelystad, ook namens (Gentechvrije) Burgers, Stichting Ekopark, Stichting Natuurwetmoeders en Stichting VoMiGEN
2. J.D. van Mansvelt te Broek in Waterland
3. A.E. Thooff te Broek in Waterland
4. Th. Tromp te Lelystad
5. Joke te Lelystad
6. M. Spierings te Lelystad
7. P.H. Goveia te Lelystad
8. P. Vaessen te Lelystad
9. S.J.C. Koning te Lelystad
10. H.V. Bertram te Lelystad
11. L. Konings te Lelystad
12. M. Kraus te Lelystad
13. C. Postel te Lelystad
14. G.M.A.J. Aerts te Lelystad
15. M. Lieve te Lelystad
16. R. vd Sloot te Lelystad
17. M.J.C. vd Sloot te Lelystad
18. A.Z. Bierenga te Lelystad
19. S. Oostra te Lelystad
20. P. Knibbeles te Lelystad
21. C.G.W. vd Maat te Lelystad
22. M. Rosner te Lelystad
23. C. Dorjee te Lelystad
24. S.J. Ludwig te Lelystad
25. M. Hannink te Lelystad
26. I. Bots te Lelystad
27. R. van Dijk te Lelystad
28. T. Pander te Lelystad
29. E. Donker te Lelystad
30. R. Mual te Lelystad
31. S. ter Huurne te Lelystad
32. E. Verhoeven te Veghel
33. C Eekhout te Den Haag
34. S. Rijpkema te Lelystad
35. J. Verhoeven te Lelystad
36. J. vd Werken te Lelystad
37. B. Zwaal te Lelystad
38. M. Bijl te Lelystad
39. D. Roukema te Lelystad
40. M. Fellingier te Lelystad
41. J. van Nieuwekerken- de Wilde te Almere
42. J. Verwaaijen te Lelystad
43. H. Tamboer te Lelystad
44. M. Smits te Lelystad
45. J. van Hulst te Lelystad
46. R. Smits te Lelystad
47. N. Ooyman te Lelystad

48. E. van Steijn te Lelystad
49. A. de Harde te Lelystad
50. O. Buis te Lelystad
51. H. vd Heiden te Lelystad
52. A. Egger te Lelystad
53. M. Rijnenberg te Lelystad
54. J. de Lange te Lelystad
55. W. de Geus te Lelystad
56. B. van der Maat te Lelystad
57. M.L. Oen te Lelystad
58. T. van Hensbergen te Lelystad
59. S. Vos te Lelystad
60. G. Lucasses te Schiedam
61. M. Boomkamp-Steenbeek te Harreveld
62. A. Boomkamp te Harreveld
63. A. Boomkamp te Harreveld
64. E.M.T. Mast te Bussum
65. R.C. Croughs te Lelystad
66. L. Aerts te Lelystad
67. M. Kraus te Lelystad
68. L. Buur te Nijmegen
69. E. van Dongen te Nijmegen
70. A.H. Stollenburg te Aalten
71. H. Mekkes te Dalen
72. I. Mekkes te Den Haag
73. D. Mekkes-De Jonge te Dalen
74. A.P. van der Veer te Yde
75. M.J.C. Pols te Lelystad

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

Ons kenmerk
IM 11-006/00.b.1