

* KOPIE *

INGEKOMEN 21 FEB. 2012

Intervet International bv
Wim de Kórverstraat 35
P.O. Box 31
5830 AA Boxmeer
The Netherlands

msd-animal-health.com



RIVM/SEC/Bureau GGO
T.a.v. dr. D.A. Bleijs
Postbus 1
3720 BA BILTHOVEN

Boxmeer, 17 februari 2012

Betreft: aanvullende informatie IM11-006

Geachte heer Bleijs,

Naar aanleiding van uw brief van 20 januari 2012 betreffende aanvraag IM11-006 stuur ik u de volgende antwoorden als aanvullende informatie:

1. In punt 6 van de aanvullende informatie geeft u aan dat mest en strooisel bij Rendac verbrandt zullen worden. U geeft echter geen antwoord op de gestelde vraag of geproduceerd afval zoals bedrijfsafvalwater afgevoerd en verwerkt zal worden volgens standaard bedrijfsvoering. U dient nader te beschrijven wat er met bedrijfsafvalwater gebeurt en hoe het eventueel wordt gedesinfecteerd of vernietigd.

Zoals aangegeven in punt 6 van de aanvullende informatie zal, na einde van de proef, de stal droog worden gereinigd door mest en strooisel te verwijderen. De stal zal daarna worden gereinigd volgens de standaardbedrijfsvoering. Dit betekent dat de stal na verwijdering van de mest nat zal worden schoongemaakt en het hierbij onstane bedrijfsafvalwater zal worden opgevangen in de mestkelder. De inhoud van de mestkelder zal bij de kippenhouder worden uitgereden over zijn land. Het tijdstip van uitrijden is seizoensgebonden. Dit kan betekenen dat het bedrijfsafvalwater enige tijd in de mestkelder blijft staan voordat het wordt uitgereden. In vergelijking met mest en strooisel (dat vooraf uit de stal wordt verwijderd) zal dit afvalwater veel minder GGO bevatten. De aanwezigheid van het GGO in het bedrijfsafvalwater zal echter geen risico vormen voor mens, dier en milieu (zie milieurisicoanalyse).

2. In uw antwoord op de vraag uit welke gegevens blijkt dat het vaccin ongevaarlijk kan worden geacht voor mensen geeft u alleen de gegevens weer van experimenten in verschillende diersoorten (aap, hamster, rund), maar niet die voor de mens. In punt 7 van de aanvullende informatie wordt gemeld dat het GGO niet in staat is mensen te infecteren en dat dit blijkt uit studies die zijn uitgevoerd bij MSD Animal Health. U dient deze gegevens te leveren waaruit blijkt dat het vaccin ongevaarlijk is voor de mens.

Introductie in het milieu

Aanvraagformulier: Veterinaire toepassingen

November 2010

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

Milieueffecten (onmiddellijke dan wel vertraagde) die veroorzaakt worden door interacties tussen het GGO en niet-doelwitorganismen kunnen worden uitgesloten. Niet-doelwitorganismen kunnen niet geïnfecteerd worden en in niet-doelwitorganismen kan het virus ook niet repliceren. Mochten er interacties optreden (bijvoorbeeld tijdens vaccinatie of door verspreiding van mest) dan is de kans nihil dat hierdoor milieueffecten zullen optreden.

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 de GGO-introductie(s).

Mogelijke risico's voor de gezondheid van de mens kunnen als nihil worden ingeschat. Mogelijke interacties tussen het GGO en personen zullen niet leiden tot onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de menselijke gezondheid. Als er bijvoorbeeld bij vaccinatie een prikincident plaatsvindt dan is het GGO niet in staat om te repliceren. De mens is een niet-doelwitorganisme en het GGO kan de mens dus niet infecteren en kan in de mens niet repliceren.

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.

Er is geen risico voor de gezondheid van de mens omdat de kans zeer klein (nihil) is dat het GGO in de voedselketen terecht komt en daar een risico vormt. Het is zeer onwaarschijnlijk dat het GGO in (consumptie) eieren terecht komt omdat transmissie naar het ei niet is aangetoond. In de voorgestelde veterinaire trial worden de dieren aan het eind van de proef aangeboden voor destructie en vindt de proef voor start van de eileg plaats. Het GGO zou eventueel in het vlees terecht kunnen komen doordat witte bloedcellen die het GGO bevatten in het vlees aanwezig zouden kunnen zijn. De kans hierop is klein en bovendien vormt de eventuele aanwezigheid van het GGO geen enkel risico voor de gezondheid van dier of mens (zie punt 5).

overnemen

7. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op biogeochemische processen die veroorzaakt worden door mogelijke directe en indirecte interacties tussen het GGO en doelwit- en niet-doelwitorganismen in de nabijheid van de GGO-introductie(s).

De mogelijke effecten (onmiddellijke of vertraagde) op biogeochemische processen in doelwit- en niet-doelwitorganismen door interacties met het GGO mogen als nihil worden ingeschat. De interactie van het vaccin met het doelwitorganisme (kip) is uitgebreid bestudeerd (zie rapporten bijlage 1) en daaruit is gebleken dat het GGO veilig is voor de kip.

8. Mogelijke verandering in de staande medische / veterinaire praktijk.

Er zullen geen veranderingen plaatsvinden in de staande medische/veterinaire praktijk.

* KOPIE *



Er zal een bindend contract worden gesloten tussen de vergunninghouder en de veehouder voor de verzorging en huisvesting van de kippen. Daarbij wordt vastgelegd dat huisvesting en verzorging geschiedt conform de voorschriften vastgelegd door vergunninghouder. De kippen worden aangeschaft door en blijven tot einde experiment eigendom van MSD Animal Health.

3. In onderdeel A.5 geeft u aan dat challenge studies, necropsy en verwerking van de monsters uitgevoerd worden in laboratoria van Intervet in Boxmeer. Verderop in het aanvraagformulier wordt melding gemaakt dat mogelijk al deze werkzaamheden uitgevoerd worden onder ingeperkt gebruik vergunning IG 98-085. Kunt u bevestigen dat alle werkzaamheden op de locatie van Intervet in Boxmeer onder vergunning IG 98-085 vallen en deze derhalve geen deel uitmaken van de onderhavige vergunningaanvraag?

Ja, alle werkzaamheden die op de locatie van MSD Animal Health in Boxmeer worden uitgevoerd vallen onder vergunning IG 98-085 en maken geen deel uit van de onderhavige vergunningaanvraag.

4. De gevaccineerde kippen zullen maximaal 20 weken na vaccinatie geëuthanaseerd en ter destructie worden aangeboden. U dient te bevestigen dat na destructie van de kadavers deze niet in de dierlijke of humane voedselketen terecht zullen komen.

De kadavers worden als categorie 1 materiaal ter destructie aangeboden aan Rendac. Categorie 1 materiaal betekent niet voor dierlijke of menselijk consumptie geschikt en zal als zodanig worden verwijderd (zie [www.VWA.nl/onderwerpen/werkwijze-food/dossier/verwerking -dierlijke-bijproducten](http://www.VWA.nl/onderwerpen/werkwijze-food/dossier/verwerking-dierlijke-bijproducten)).

5. In het vooroverleg m.b.t. uw aanvraag is gesproken over eieren. In de aanvraag worden eieren niet vermeld. Graag duidelijk aangeven of en waarom er geen eieren gelegd zullen worden in de proef. Indien er wel eieren gelegd zullen/kunnen worden dient u dat mee te nemen in de aanvraag (milieurisicobeoordeling, verspreidingsroutes, afvalverwerking etc).

De duur van de proef is maximaal 20 weken. Kippen beginnen rond deze periode met het leggen van eieren. Sommige kippen zullen eerder beginnen met het leggen van eieren, rond 17-18 weken leeftijd. Het aantal eieren dat gelegd zal worden tijdens de proef zal echter minimaal zijn. Bovendien zullen alle gelegde eieren worden vernietigd, zodanig dat zij niet in de dierlijke of humane voedselketen terecht komen (zie antwoord vraag 4).

6. In onderdeel H.3 geeft u aan dat geproduceerd afval zoals mest, strooisel en bedrijfsafvalwater afgevoerd en verwerkt zal worden volgens standaard bedrijfsvoering. U dient ten behoeve van de milieurisicobeoordeling nader te beschrijven wat er met dit materiaal gebeurt en hoe het eventueel wordt gedesinfecteerd of vernietigd. Ik wil u erop wijzen dat conform het gestelde in EU richtlijn 2001/18 het verboden is om het GGO of materiaal dat ggo bevat in de handel te brengen, zonder een vergunning voor het op de markt brengen.

Mest en strooisel worden verzameld en in gesloten containers vervoerd naar Rendac voor verbranding. Deze containers zullen na gebruik worden ontsmet. Na verwijdering van mest en strooisel wordt de ruimte waarin de kippen werden gehouden droog gereinigd en daarna ontsmet met een oplossing van Halamid, waardoor virussen (waaronder herpesvirussen) worden vernietigd. Dit gedesinfecteerde afvalwater kan op het riool worden geloost.

→
niet
geen
op kan
20
verwaait

overnemen

E. ASPECTEN BEHOREND BIJ DE VETERINAIRE TRIAL

- E.1. Hoeveel proefdieren zullen opgenomen worden in het onderzoek.**
Ongeveer 20.000 kippen zullen worden opgenomen in het onderzoek. Hierbij is rekening gehouden met eventuele herhaling van de studie en de koppelgrootte in het veld.
- E.2. Welke doses worden toegediend en op welke tijdstippen gedurende de studie vindt toediening plaats.**
Eendagskuikens zullen worden gevaccineerd met Innovax-ILT ($\pm$ 1000-3000 pfu/dosering).
- E.3. Op welke wijze wordt het GGO preparaat aan het proefdier toegediend.**
Het vaccin wordt subcutaan toegediend aan kuikens. Hiervoor worden standaard vaccinatie apparatuur en technieken gebruikt voor vaccinatie tegen de ziekte van Marek. De vaccinatie wijze vormt geen risico's voor mens en milieu.
- E.4. Worden er monsters van het proefdier genomen die GGO's (kunnen) bevatten, en welke tests worden hiermee uitgevoerd.**
Tijdens de studie zal er monsternamen plaatsvinden van bloed waarin het GGO aanwezig zou kunnen zijn (lymfocyten). Het bloed zal worden afgenomen via de vene in de vleugel en eventueel (in geval van ziekteproblemen) gebruikt worden om een antilichaamrespons te bepalen door middel van laboratoriumtechnieken.
- E.5. Worden de proefdieren in isolatie gehouden of komen de proefdieren na behandeling met het GGO in contact met dieren die geen deel uitmaken van de onderhavige studie. Welke criteria worden gehanteerd voor het al dan niet implementeren van isolatie maatregelen.**
Tijdens en na de vaccinatie met het GGO zullen de proefdieren niet in isolatie worden gehouden, maar worden gehuisvest op een wijze die gangbaar is voor pluimveebedrijven. In de stal waar zij worden gehuisvest zullen geen kippen aanwezig zijn die geen deel uitmaken van de studie.
De dieren die met levend infectieus virus zullen worden besmet (challenge) om bescherming tegen ziekte na vaccinatie met het GGO aan te tonen, zullen in isolatie worden gehouden. Deze activiteiten zijn vergund onder ingeperkt gebruik vergunning IG98-085).

D. PRODUCTIE VAN HET GGO OF NUCLEINEZUUR PREPARAAT

D.1. Geef aan onder welke verantwoordelijkheid productie van het GGO of nucleïnezuur preparaat wordt uitgevoerd.

- ☐ Productie wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van de aanvrager en maakt deel uit van deze vergunningaanvraag.
- ☐ Productie wordt uitgevoerd door en onder verantwoordelijkheid van de aanvrager maar maakt geen deel uit van deze vergunningaanvraag:
- i) Voor de productie zal een aparte aanvraag onder ingeperkt gebruik worden ingediend: Nee
 - ii) voor de productie wordt verwezen naar een reeds bestaande ingeperkt gebruik vergunning: Nee
- De productie wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van derden. Indien de productie plaatsvindt in Nederland wordt u verzocht het nummer van de betreffende GGO vergunning te vermelden. Wanneer de productie plaatsvindt buiten Nederland gelieve u dit aan te geven.

Productie van Innovax-ILT vindt plaats bij Merck Animal Health in de Verenigde Staten (Millsboro).

ondernemen

D.2. In welke stappen van de productie vindt kwaliteitscontrole plaats, welke testmethoden worden gebruikt en hoe worden de tests uitgevoerd.

De productie en kwaliteitscontrole van Innovax-ILT vinden plaats bij Merck Animal Health in de Verenigde Staten (Millsboro). Tijdens de productie vindt er controle plaats van ontstaan van CPE (cytopathisch effect; uitgedrukt in percentage), aantal cellen en het vulvolume tijdens het vullen van de ampullen.

D.3. Welke criteria worden aan een batch van het GGO gesteld voordat deze wordt vrijgegeven voor de onderhavige toepassing.

Een batch van Innovax-ILT wordt volgens Europese normen vrijgegeven (European Pharmacopoeia 2.6.25). Dit betekent dat iedere batch Innovax-ILT wordt gecontroleerd op de steriliteit en op aanwezigheid van mycoplasma en extraneous agents. Voor vrijgifte zal het vaccin steriel moeten zijn en vrij van mycoplasma en extraneous agents. Vervolgens wordt ook de titer bepaald en de identiteit gecontroleerd. Voor vrijgifte zal de identiteit moeten zijn bevestigd.

*Riektig!
mag
niet
zomaar
ingevuld*

Introductie in het milieu

Aanvraagformulier: Veterinaire toepassingen

November 2010

omstandigheden is het zeer onwaarschijnlijk dat het virus (andere) kippen infecteert. In kippen zijn ook de lymfocyten de doelwitcellen. Onder experimentele condities (zeer hoge uitscheiding van virus) zou het virus kunnen spreiden van kalkoenen/kippen naar kippen maar dit is een niet te verwachten gebeurtenis in het veld. Het virus veroorzaakt in kippen, net zoals in kalkoenen, geen ziekte en is dus a-pathogeen.

B.2.3. Geef relevante gegevens over pathogeniteit en eventuele attenuering en biologische inperking van het uitgangsvirus.

Het HVT virus is a-pathogeen voor alle vogelsoorten. Het virus infecteert lymfocyten maar is niet cytolytisch en heeft geen effect op het functioneren van het immuunsysteem. Na primaire infectie kan het virus latent aanwezig blijven in de lymfocyten.

Het virus valt in de pathogeniteitsklasse 1 (humaan en dier) en wordt niet op een speciale wijze biologisch ingeperkt.

B.2.3 Welke ziekteverwekkende eigenschappen bezit het uitgangsvirus en welke behandelmethoden kunnen bij de bestrijding toegepast worden.

Zoals in punt B.2.3. vermeld is het HVT virus a-pathogeen en veroorzaakt in kippen, kalkoenen als andere vogelsoorten geen ziekteverschijnselen.

B.2.4. Via welke routes verspreidt het uitgangsvirus zich.

De natuurlijke spreidingsroute van het HVT virus is via de lucht. Het infectieuze virus wordt in epitheelcellen van veerfollikels geproduceerd en komt vrij in de omgeving (o.a. in stof en mest) waarna het, via inademing, andere dieren (kalkoenen) kan infecteren. Het HVT virus kan zich alleen in zijn natuurlijke gastheer, de kalkoen, op deze manier verspreiden. In kippen is deze natuurlijke spreidingsroute zeer onwaarschijnlijk. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aantonen dat het HVT virus in staat is om zich via het ei te verspreiden (verticale transmissie) naar de nakomelingen.

B.2.5. Hoe kan het uitgangsvirus buiten de gastheer overleven.

Het infectieuze virus dat door de kalkoenen geproduceerd wordt kan buiten de gastheer gedurende enkele maanden (afhankelijk van de temperatuur en vochtigheid) overleven in het stof. Het virus is gevoelig voor een hoge temperatuur en vochtigheid.

overnemen

DE GENETISCH GEMODIFICEERDE VIRALE VECTOR

B.2.6. Geef een beschrijving van de 'uitgangsvector'.

De HVT FC126 stam wordt gebruikt als uitgangsvector. Deze uitgangsvector wijkt niet af van het uitgangsvirus (HVT).

B.2.7. Zijn er met betrekking tot de pathogeniteitsklasse van het uitgangsvirus eigenschappen van de 'uitgangsvector' gewijzigd die bepalend zijn voor de pathogeniteitsklasse van de uitgangsvector.

Nee, de uitgangsvector is niet gewijzigd. De pathogeniteitsklasse van het uitgangsvirus zal dus niet veranderen.

Introductie in het milieu

Aanvraagformulier: Veterinaire toepassingen

November 2010

kippen een bloedmonster worden genomen om, in geval er ziekteproblemen optreden, de oorzaak te kunnen achterhalen. De analyse van deze bloedmonsters zal plaatsvinden in de laboratoria van Intervet International bv in Boxmeer. De werkzaamheid van het vaccin zal bestudeerd worden door een aantal kippen (gevacceerd en controle) uit de studie te transporteren naar Intervet International bv in Boxmeer, en te infecteren met een virulent ILT en/of Marek virus. Deze studies zullen plaatsvinden in isolatoren. Deze kippen zullen gedurende ± 10 dagen (ILT challenge) of ± 10 weken (Marek challenge) worden gecontroleerd op specifieke klinische symptomen. Aan het eind van de observatie periode na challenge worden deze kippen geëuthanaseerd en onderzocht op specifieke macroscopische afwijkingen behorend bij ILT en/of de ziekte van Marek. Aan het eind van de proef (maximaal 20 weken na vaccinatie) zullen alle dieren ter destructie worden aangeboden.

A.4. Beoogde einddatum:

31 December 2016.

A.5. Op welke locaties wordt de voorgenomen toepassing uitgevoerd:

Conventioneel rundveebedrijf met een pluimvee tak (vaccinatie, observatie en monsternamen)

Adres:

Nicolaasweg 8a

7263 TA Mariënveld (gemeente Oost-Gelre)

Betrokken laboratoria: Intervet International bv (ook bekend als MSD Animal Health) te Boxmeer (challenge studies, necropsy, verwerken monsters die tijdens de studie zijn genomen e.d.).

Adres:

Intervet International bv

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer

A.6. Wilt u andere informatie vertrouwelijk houden? Zo ja, geef een motivering die concreet aangeeft welke nadelige gevolgen openbaarmaking van deze informatie voor uw concurrentiepositie heeft.

De bijlagen 1-4 die zijn toegevoegd ((1) veiligheidsdocumentatie A-H, (2) werkzaamheidsdocumentatie A-D, (3) Milieurisicoanalyse (Environmental risk assessment) en (4) Periodic safety update report) zijn allen confidentieel. Deze documenten geven zeer gedetailleerde informatie over het product en openbaarmaking kan daarom gevolgen hebben met betrekking tot onze concurrentiepositie.

DOEL VAN DE INTRODUCTIE IN HET MILIEU

A.7. Algemeen doel van de werkzaamheden die worden aangevraagd:

Het algemene doel is, volgens EU eisen opnieuw aantonen, dat het vaccin veilig en werkzaam is. Hiermee kan een licentie voor Innovax-ILT worden verkregen voor toelating tot de EU markt.

Commercieel

overnemen