

II

(Niet-wetgevingshandelingen)

VERORDENINGEN

UITVOERINGSVERORDENING (EU) Nr. 503/2013 VAN DE COMMISSIE

van 3 april 2013

betreffende vergunningaanvragen voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1829/2003 van het Europees Parlement en de Raad en tot wijziging van de Verordeningen (EG) nr. 641/2004 van de Commissie en (EG) nr. 1981/2006 van de Commissie

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EG) nr. 1829/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 inzake genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders ⁽¹⁾, en met name artikel 5, lid 7, artikel 11, lid 5, artikel 17, lid 7, en artikel 23, lid 5,

Na raadpleging van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Verordening (EG) nr. 1829/2003 stelt procedures van de Unie vast voor de toelating van en het toezicht op genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders, met inbegrip van voorschriften voor de etikettering van die levensmiddelen en diervoeders. In de verordening is bepaald dat een wetenschappelijke beoordeling moet worden gemaakt van de mogelijke risico's van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders voor de gezondheid van mens en dier en in voorkomend geval voor het milieu. Bovendien is bepaald dat genetisch gemodificeerd levensmiddelen of diervoeders de consument of gebruiker niet mogen misleiden en niet zodanig mogen verschillen van de levensmiddelen of diervoeders ter vervanging waarvan zij zijn bedoeld, dat de normale consumptie ervan vanuit voedingsoogpunt voor mensen of dieren nadelig zou zijn.
- (2) Verordening (EG) nr. 1829/2003 schrijft in het bijzonder voor dat in de vergunningaanvragen afdoende en

voldoende moet worden aangetoond dat de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders ten aanzien van het voorgestelde gebruik aan die verordening voldoen.

- (3) Omwille van de samenhang van de wetgeving van de Unie moeten bepaalde definities die zijn vastgelegd in Verordening (EG) nr. 178/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 28 januari 2002 tot vaststelling van de algemene beginselen en voorschriften van de levensmiddelenwetgeving, tot oprichting van een Europese Autoriteit voor voedselveiligheid en tot vaststelling van procedures voor voedselveiligheidsaangelegenheden ⁽²⁾, ook op deze verordening van toepassing zijn.
- (4) Verordening (EG) nr. 641/2004 van de Commissie ⁽³⁾ tot vaststelling van nadere bepalingen ter uitvoering van Verordening (EG) nr. 1829/2003 bevat nadere bepalingen voor vergunningaanvragen die overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1829/2003 worden ingediend. Om de opstelling van aanvragen te vergemakkelijken en ervoor te zorgen dat de aanvragen alle voor de beoordeling vereiste informatie bevatten, zijn vollediger en structurelere voorschriften voor vergunningaanvragen nodig, die bovendien specifiek moeten zijn voor elk type genetisch gemodificeerd organisme (ggo), namelijk planten, dieren en micro-organismen.
- (5) De voorschriften in deze verordening moeten alleen gelden voor aanvragen betreffende genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel of als diervoeder, levensmiddelen of diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan en levensmiddelen en diervoeders die met genetisch gemodificeerde planten zijn geproduceerd. Genetisch gemodificeerde planten, waarmee reeds voldoende ervaring is opgedaan, vormen het leeuwendeel van de huidige aanvragen.

⁽¹⁾ PB L 268 van 18.10.2003, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 31 van 1.2.2002, blz. 1.

⁽³⁾ PB L 102 van 7.4.2004, blz. 14.

- (6) In deze verordening moeten algemene voorschriften voor de indiening en opstelling van aanvragen worden opgenomen, namelijk voorschriften om algemene en wetenschappelijke informatie te verschaffen, onder meer over de methoden voor detectie en identificatie alsmede referentiemateriaal, teneinde te waarborgen dat de aanvragen aan de voorwaarden in de artikelen 5, 17 en 30 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 voldoen.
- (7) De aanvrager moet ook rekening houden met de wetenschappelijke informatie die in de aanvraag moet worden verstrekt ten aanzien van de milieurisicobeoordeling van ggo's of levensmiddelen en diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit ggo's bestaan, zoals beschreven in de beginselen voor de milieurisicobeoordeling in bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG ⁽¹⁾ en in de desbetreffende richtsnoeren van de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA).
- (8) Het is wenselijk om behalve algemene voorschriften voor de indiening en opstelling van aanvragen, ook specifieke voorschriften vast te stellen om te waarborgen dat de in de aanvraag op te nemen wetenschappelijke informatie afdoende en voldoende aantoonbaar is dat het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder ten aanzien van het voorgestelde gebruik aan Verordening (EG) nr. 1829/2003 voldoet.
- (9) In die voorschriften moet daarom worden bepaald dat in alle aanvragen een reeks studies moet worden opgenomen en moeten de voor die studies toe te passen testmethoden worden vastgesteld, waarbij rekening moet worden gehouden met de internationale normen op dit gebied, zoals de richtsnoeren van de Codex Alimentarius voor de uitvoering van veiligheidsbeoordelingen voor levensmiddelen waarin planten met recombinant-DNA zijn verwerkt ⁽²⁾.
- (10) Volgens de desbetreffende richtsnoeren van de EFSA ⁽³⁾ moet de veiligheidsbeoordeling van genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders studies omvatten betreffende nieuwe bestanddelen als gevolg van de genetische modificatie, de moleculaire karakterisering van de genetisch gemodificeerde plant, de vergelijkende analyse van de samenstelling en het fenotype van de genetisch gemodificeerde plant in vergelijking met de conventionele tegenhanger ervan. Afhankelijk van de kenmerken van de genetisch gemodificeerde plant en de uitkomst van die eerste reeks studies, schrijven de EFSA-richtsnoeren voor dat aanvullende studies noodzakelijk kunnen zijn. In dit verband beschouwt de EFSA een 90-daagse vervoederingsstudie waarbij het volledige levensmiddel of diervoeder aan knaagdieren wordt gevoerd, indien nodig, als de primaire aanvullende studie om onzekerheden weg te nemen die bij de veiligheidsbeoordeling aan het licht zijn gekomen, ondanks de beperkingen van een dergelijke studie.
- (11) Het is echter niet mogelijk gebleken met de vereiste precisie vast te stellen bij welke mate van onzekerheid een 90-daagse vervoederingsstudie moet worden ingediend. Bovendien zijn sommige levensmiddelen- en diervoederbeoordelingsinstanties van de lidstaten van mening dat een dergelijke studie bij elke aanvraag voor genetisch gemodificeerde planten met één transformatiestap („single transformation events”) moet worden gevoegd. Gezien deze uitlopende standpunten en om het consumentenvertrouwen te vergroten, moeten dergelijke studies vooralsnog bij alle aanvragen voor genetisch gemodificeerde planten met één transformatiestap worden gevoegd en in voorkomend geval bij aanvragen voor genetisch gemodificeerde planten met meerdere transformatiestappen („stacked transformation events”).
- (12) Proefdierstudies om aan te tonen dat een genetisch gemodificeerd levensmiddel of diervoeder aan Verordening (EG) nr. 1829/2003 voldoet, moeten worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt ⁽⁴⁾, en moeten zo veel mogelijk worden beperkt, ofschoon de veiligheid van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder wel afdoende moet worden aangetoond. In een groot onderzoeksproject in het kader van het werkprogramma voor 2012 voor thema 2 „Levensmiddelen, landbouw en visserij, en biotechnologie” van het zevende kaderprogramma voor onderzoek (KP7) zal worden geprobeerd de huidige onzekerheden over de noodzaak en de opzet van 90-daagse vervoederingsstudies weg te nemen. Op grond van de uitkomsten van dit project, die naar verwachting uiterlijk eind 2015 bekend zullen zijn, moeten de voorschriften voor vervoederingsstudies in het kader van ggo-risicobeoordelingen opnieuw worden bezien. Dan moet ook rekening worden gehouden met andere geloofwaardige wetenschappelijke kennis die tegen die tijd wellicht beschikbaar is.
- (13) Hoewel de voorschriften in deze verordening voor alle aanvragen betreffende genetisch gemodificeerde planten moeten gelden, kunnen het type en de noodzaak van de studies voor de beoordeling van de kenmerken en de veiligheid van genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders waarvoor een aanvraag wordt ingediend verschillen naargelang de aard van de genetische modificatie of van het product. Zo vereisen genetische modificaties die een te verwaarlozen effect hebben op de samenstelling van een genetisch gemodificeerd levensmiddel of diervoeder of zeer verfijnde producten waarvan bewezen is dat zij identiek zijn aan producten die met de conventionele tegenhanger zijn geproduceerd, andere studies dan die van een product dat het gevolg is van een complexe genetische modificatie om de voedingskenmerken van het product te wijzigen.
- (14) De voorschriften in deze verordening voor de studies die in een vergunningaanvraag krachtens Verordening (EG) nr. 1829/2003 moeten worden opgenomen, mogen de EFSA niet beletten de aanvrager zo nodig overeenkomstig artikel 6, lid 2, en artikel 18, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1829/2003 te verzoeken de bij de aanvraag verstrekte gegevens aan te vullen.

⁽¹⁾ PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

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

⁽³⁾ EFSA Journal 2011; 9(5):2150.

⁽⁴⁾ PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33.

- (15) Om te waarborgen dat de studies van goede kwaliteit zijn en op transparante wijze gedocumenteerd zijn, is het van wezenlijk belang dat zij volgens passende kwaliteitsborgingssystemen worden uitgevoerd; in alle gevallen moeten ruwe gegevens worden verstrekt, in een geschikt elektronisch formaat. Toxicologische studies moeten worden uitgevoerd volgens de kwaliteitsborgingsbeginselen in Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen ⁽¹⁾. Wanneer dergelijke studies buiten de Unie worden uitgevoerd, moeten zij de meest recente beginselen van de OESO voor goede laboratoriumpraktijken (GLP) volgen. Niet-toxicologische studies moeten volgens ISO- of GLP-normen worden uitgevoerd.
- (16) Er moeten ook voorschriften worden vastgesteld voor de indiening van aanvullende informatie over de veiligheid van het ggo en collegiaal getoetste wetenschappelijke literatuur over de potentiële gezondheids- en milieueffecten van de producten waarop de aanvraag betrekking heeft.
- (17) In het proces van de genetische modificatie van planten en andere organismen worden veelal markergenen gebruikt om de genetisch gemodificeerde cellen met het in het genoom van het gastorganisme ingebrachte beoogde gen gemakkelijker van de vele niet-getransformeerde cellen te kunnen onderscheiden en te kunnen selecteren. Deze markergenen moeten zorgvuldig worden gekozen. Bovendien is het nu mogelijk ggo's te ontwikkelen zonder gebruik te maken van markergenen van antibioticumresistentie. Daarom, en in overeenstemming met artikel 4, lid 2, van Richtlijn 2001/18/EG, moet de aanvrager ernaar streven ggo's te ontwikkelen zonder gebruik te maken van markergenen van antibioticumresistentie.
- (18) De oogst van segregerende, genetisch gemodificeerde planten (segregerende gewassen) met meerdere transformatiestappen bevat diverse subcombinaties van transformatiestappen. Bovendien kan met de huidige controleprocedures niet de oorsprong van combinaties van transformatiestappen worden vastgesteld. Om ervoor te zorgen dat de vergunningen coherent zijn met de producten waarvan het in de handel brengen onvermijdelijk is en de uitvoerbaarheid van controles te waarborgen, moeten de aanvragen voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders van segregerende gewassen daarom alle subcombinaties omvatten waarvoor nog geen vergunning is verleend, ongeacht hun oorsprong.
- (19) In Verordening (EG) nr. 1829/2003 is bepaald dat aanvragers alleen een voorstel voor de monitoring, na het in de handel brengen, van het gebruik van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder moet indienen als dit van toepassing is. Daarom moeten de voorwaarden worden vastgesteld waaronder een dergelijk voorstel bij de aanvraag moet worden gevoegd, aan de hand van de resultaten van de risicobeoordeling. Monitoring na het in de handel brengen moet alleen worden overwogen in gevallen waarin een bevestiging van de verwachte consumptie, de naleving van de gebruiksvoorwaarden of de opgemerkte effecten gewenst is, hoewel reeds is aangetoond dat het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder veilig is. Een dergelijke situatie doet zich bijvoorbeeld voor wanneer het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder een verandering van de nutritionele samenstelling inhoudt of wanneer de voedingswaarde ervan verschilt ten opzichte het conventionele levensmiddel of diervoeder dat het zou vervangen of wanneer het waarschijnlijk is dat de genetische modificatie een verhoogde allergene werking tot gevolg heeft.
- (20) Deze verordening moet rekening houden met de internationale handelsverplichtingen van de Unie en met de eisen van het Protocol van Cartagena inzake bioveiligheid bij het Verdrag inzake biologische diversiteit (hierna het „Protocol van Cartagena” genoemd), dat is goedgekeurd bij Besluit 2002/628/EG van de Raad van 25 juni 2002 inzake de sluiting namens de Europese Gemeenschap van het Protocol van Cartagena inzake bioveiligheid ⁽²⁾ en met de bepalingen van Verordening (EG) nr. 1946/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 15 juli 2003 betreffende de grensoverschrijdende verplaatsing van genetisch gemodificeerde organismen ⁽³⁾.
- (21) Om te waarborgen dat met de in de aanvraag opgenomen testmethoden afdoende kan worden aangetoond dat het levensmiddel of diervoeder aan de vergunningsvoorschriften van Verordening (EG) nr. 1829/2003 voldoet, moeten die methoden worden toegepast overeenkomstig deze verordening of overeenkomstig internationaal overeengekomen richtsnoeren, zoals de door de OESO beschreven methoden, indien die beschikbaar zijn. Om ervoor te zorgen dat aanvragen voor verlenging voldoen aan dezelfde normen voor testmethoden is het dienstig dat deze vereisten ook van toepassing zijn op aanvragen voor verlenging van de vergunning van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders.
- (22) Om te waarborgen dat de genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders waarvoor een aanvraag krachtens Verordening (EG) nr. 1829/2003 wordt ingediend, nauwkeurig worden aangeduid, moet in de aanvraag voor elk betrokken ggo een eenduidig identificatienummer overeenkomstig Verordening (EG) nr. 65/2004 van de Commissie van 14 januari 2004 tot vaststelling van een systeem voor de ontwikkeling en toekenning van eenduidige identificatienummers voor genetisch gemodificeerde organismen ⁽⁴⁾ worden voorgesteld.
- (23) Deze verordening vervangt enkele bepalingen van Verordening (EG) nr. 641/2004 betreffende genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel of als diervoeder, levensmiddelen of diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan en met genetisch gemodificeerde planten geproduceerde levensmiddelen of diervoeders. Verordening (EG) nr. 641/2004 moet echter van toepassing blijven op de overige typen genetisch gemodificeerde producten, namelijk genetisch gemodificeerde dieren en genetisch gemodificeerde micro-organismen. Enkele bepalingen van die verordening zijn evenwel achterhaald. Verordening (EG) nr. 641/2004 moet daarom dienovereenkomstig worden gewijzigd.

⁽²⁾ PB L 201 van 31.7.2002, blz. 48.

⁽³⁾ PB L 287 van 5.11.2003, blz. 1.

⁽⁴⁾ PB L 10 van 14.1.2004, blz. 5.

⁽¹⁾ PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44.

- (24) In Verordening (EG) nr. 1981/2006 van de Commissie van 22 december 2006 tot vaststelling van nadere bepalingen ter uitvoering van artikel 32 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 van het Europees Parlement en de Raad wat het communautaire referentielaboratorium voor genetisch gemodificeerde organismen betreft ⁽¹⁾ moeten wijzigingen naar deze verordening worden opgenomen.
- (25) In Verordening (EG) nr. 1829/2003 is bepaald dat de Commissie de EFSA moet raadplegen alvorens toepassingsregels voor vergunningaanvragen uit hoofde van die verordening vast te stellen. De EFSA is dienovereenkomstig over deze voorschriften geraadpleegd.
- (26) Deze verordening is op basis van de huidige wetenschappelijke en technische kennis opgesteld. De Commissie moet daarom de eventuele ontwikkelingen op dit gebied volgen en erop toezien of de EFSA nieuwe of aanvullende richtsnoeren publiceert.
- (27) Deze verordening is van toepassing op aanvragen die worden ingediend na de inwerkingtreding. Er zijn overgangmaatregelen nodig om aanvragers in de gelegenheid te stellen aan deze voorschriften te voldoen en om aanvragen die reeds zijn ingediend of waarvan de indiening aanstaande is, zonder onnodige vertraging doorgang te doen vinden.
- (28) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor de voedselketen en de diergezondheid,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

HOOFDSTUK I

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 1

Toepassingsgebied

Deze verordening is van toepassing op vergunningaanvragen die krachtens de artikelen 5, 11, 17 en 23 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 worden ingediend voor:

- a) genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel of als diervoeder;
- b) levensmiddelen of diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan;
- c) levensmiddelen die geproduceerd zijn met genetisch gemodificeerde planten of die met die planten geproduceerde ingrediënten bevatten, alsmede met die planten geproduceerde diervoeders.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze verordening gelden de definities in Verordening (EG) nr. 1829/2003.

Voor de toepassing van deze verordening gelden de definities van „risico”, „risicobeoordeling” en „gevaar” in artikel 3 van Verordening (EG) nr. 178/2002.

HOOFDSTUK II

ALGEMENE VOORSCHRIFTEN

Artikel 3

Opstelling en indiening van krachtens artikel 5, lid 1, en artikel 17, lid 1, ingediende aanvragen

1. De krachtens artikel 5, lid 1, en artikel 17, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1829/2003 ingediende aanvraag moet:

- a) worden ingediend volgens de in bijlage I beschreven voorschriften voor de opstelling en indiening van aanvragen;
- b) alle in bijlage I voorgeschreven informatie bevatten, overeenkomstig de specifieke voorschriften van de artikelen 4, 5 en 6.

2. Voor elk van de specifieke voorschriften in de artikelen 4, 5 en 6 bevat de aanvraag:

- a) samenvattingen en resultaten van de in de aanvraag vermelde studies;
- b) bijlagen met uitvoerige informatie over die studies.

3. In de aanvraag wordt een controlelijst opgenomen waaruit blijkt dat alle in de artikelen 4, 5 en 6 voorgeschreven informatie aanwezig is.

4. Wanneer een aanvraag uitsluitend gebruik als levensmiddel of uitsluitend gebruik als diervoeder betreft, worden overeenkomstig artikel 27 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 verifieerbare redenen gegeven waarom niet een vergunning voor beide soorten gebruik moet worden verleend.

5. Op het moment van indiening wordt in de aanvraag duidelijk vermeld welke delen van de aanvraag als vertrouwelijk worden beschouwd en worden hiervoor verifieerbare redenen gegeven, overeenkomstig artikel 30 van Verordening (EG) nr. 1829/2003.

Als tijdens de vergunningsprocedure aanvullende informatie wordt ingediend, wordt daarin op het moment van indiening duidelijk vermeld welke delen van die aanvullende informatie als vertrouwelijk worden beschouwd en worden hiervoor verifieerbare redenen gegeven, overeenkomstig artikel 30 van Verordening (EG) nr. 1829/2003.

⁽¹⁾ PB L 368 van 23.12.2006, blz. 99.

6. Wanneer bij de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) al studies ten behoeve van een aanvraag zijn ingediend, mag met toestemming van de EFSA in een andere aanvraag naar die studies en de resultaten van de beoordeling door de EFSA worden verwezen, in voorkomend geval voor zover die studies overeenkomstig artikel 31 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 door de aanvrager mogen worden gebruikt.

HOOFDSTUK III

SPECIFIEKE VOORSCHRIFTEN

Artikel 4

Voorschriften voor de uitvoering van studies in verband met krachtens artikel 5, lid 3, en artikel 17, lid 3, ingediende aanvragen

1. Toxicologische studies worden uitgevoerd in voorzieningen die voldoen aan:

- a) Richtlijn 2004/10/EG, of
- b) als zij buiten de Unie worden uitgevoerd: de OESO-beginselen voor goede laboratoriumpraktijken (GLP).

De aanvrager toont aan dat aan dit voorschrift is voldaan.

2. Niet-toxicologische studies moeten:

- a) aan de beginselen van goede laboratoriumpraktijken (GLP) van Richtlijn 2004/10/EG voldoen, of
- b) worden uitgevoerd door organisaties die volgens de desbetreffende ISO-norm zijn geaccrediteerd.

3. De informatie over de onderzoeksprotocollen en de resultaten van de in de leden 1 en 2 bedoelde studies moet volledig zijn en ruwe gegevens omvatten in een elektronische vorm die geschikt is voor het uitvoeren van statistische of andersoortige analyse.

Artikel 5

Wetenschappelijke voorschriften voor de risicobeoordeling van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders in verband met krachtens artikel 5, lid 3, en artikel 17, lid 3, ingediende aanvragen

1. Informatie, met inbegrip van studies, die bij de aanvraag moet worden gevoegd, zoals bedoeld in artikel 5, lid 3, onder a) tot en met f) en h), en artikel 17, lid 3, onder a) tot en met f) en h), van Verordening (EG) nr. 1829/2003, wordt verstrekt overeenkomstig de wetenschappelijke voorschriften voor de risicobeoordeling van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders die zijn opgenomen in bijlage II bij deze verordening.

2. In afwijking van lid 1 mag een aanvraag worden ingediend die niet aan alle voorschriften van dat lid voldoet wanneer:

- a) specifieke informatie vanwege de aard van de genetische modificatie of van het product niet noodzakelijk is, of
- b) het uit wetenschappelijk oogpunt niet nodig is of uit technisch oogpunt onmogelijk is die informatie te verstrekken.

De aanvrager vermeldt de redenen voor de afwijking.

3. De leden 1 en 2 beletten de EFSA niet de aanvrager zo nodig overeenkomstig artikel 6, lid 2, en artikel 18, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1829/2003 te verzoeken de bij de aanvraag verstrekte gegevens aan te vullen.

Artikel 6

Aanvullende informatie betreffende de beoordeling van het risico van genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders in verband met krachtens artikel 5, lid 3, en artikel 17, lid 3, ingediende aanvragen

1. Naast de op grond van artikel 5 en bijlage II vereiste informatie omvat de aanvraag een systematische evaluatie van de in de tien jaar voorafgaand aan de indiening van het dossier in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerde studies en door de aanvrager uitgevoerde studies naar de potentiële effecten voor de gezondheid van mens en dier van de genetische gemodificeerde levensmiddelen en diervoeder waarop de aanvraag betrekking heeft;

2. Tijdens de vergunningsprocedure dient de aanvrager onverwijld bij de EFSA aanvullende informatie in die na de indiening van de aanvraag is gegenereerd en die van invloed kan zijn op de risicobeoordeling van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder. De aanvrager moet met name informatie bij de EFSA indienen over verboden of beperkingen die een bevoegde instantie van een derde land op grond van een risicobeoordeling van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder heeft ingesteld.

Artikel 7

Voorschriften voor monitoring na het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders in verband met krachtens artikel 5, lid 3, en artikel 17, lid 3, ingediende aanvragen

1. De aanvrager dient een voorstel in voor de monitoring van het gebruik van het levensmiddel of diervoeder na het in de handel brengen, als bedoeld in artikel 5, lid 3, onder k), en artikel 17, lid 3, onder k), van Verordening (EG) nr. 1829/2003, wanneer uit de overeenkomstig de artikelen 4, 5 en 6 ingediende informatie blijkt dat de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders aan artikel 4, lid 1, en artikel 16, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1829/2003 voldoen en wanneer, in overeenstemming met het resultaat van de risicobeoordeling, een bevestiging gewenst is:

- a) dat de consument of dierhouder specifieke aanbevelingen betreffende het gebruik volgt;
- b) van de voorspelde consumptie van de genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders, of

c) van de relevantie en de intensiteit van de al dan niet beoogde effecten die tijdens de risicobeoordeling die aan het in de handel brengen voorafging zijn opgemerkt en alleen met monitoring na het in de handel brengen nader gekarakteriseerd kunnen worden.

2. De aanvrager zorgt ervoor dat de monitoring na het in de handel brengen:

- a) wordt ontwikkeld om betrouwbare informatie over een of meer van de in lid 1 bedoelde aspecten te verzamelen. Deze informatie moet aanwijzingen kunnen opleveren over de vraag of (schadelijke) gezondheidseffecten verband houden met de consumptie van genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders;
- b) berust op strategieën voor het verzamelen van relevante informatie van specifieke belanghebbenden, met inbegrip van consumenten, en op een betrouwbare en gevalideerde informatiestroom tussen verschillende belanghebbenden. Wanneer gegevens over de inname van een specifiek levensmiddel door individuen of door bepaalde leeftijdsgroepen moeten worden verzameld, worden specifiekere strategieën opgesteld;
- c) vergezeld gaat van een behoorlijke motivering en een gedegen beschrijving van de gekozen methoden voor de voorgestelde monitoring na het in de handel brengen, met inbegrip van aspecten in verband met de analyse van de verzamelde informatie.

Artikel 8

Voorschriften voor de detectie-, identificatie- en kwantificeringsmethoden en voor de controlemonsters en referentiematerialen van genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeder in verband met krachtens artikel 5, lid 3, artikel 11, lid 2, artikel 17, lid 3, en artikel 23, lid 2, ingediende aanvragen

1. Aanvragen die krachtens artikel 5, lid 1, en artikel 17, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1829/2003 zijn ingediend, moeten aan de volgende voorschriften, als bedoeld in artikel 5, lid 3, onder i) en j), en artikel 17, lid 3, onder i) en j), van die verordening en beschreven in bijlage III bij deze verordening, voldoen ten aanzien van:

- a) de methoden voor de detectie en de identificatie van de transformatiestap;
- b) monsters en controlemonsters van het levensmiddel of diervoeder, alsmede informatie over de plaats waar toegang tot het referentiemateriaal kan worden verkregen.

2. Voor aanvragen die krachtens artikel 11, lid 1, en artikel 23, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1829/2003 zijn ingediend, zijn de in bijlage III bij deze verordening beschreven vereisten ten aanzien van:

- a) de methoden voor de detectie en de identificatie van de transformatiestap;
- b) monsters en controlemonsters van het levensmiddel of diervoeder, alsmede informatie over de plaats waar toegang tot het referentiemateriaal kan worden verkregen

alleen van toepassing voor wat betreft de toepassing van artikel 11, lid 2, onder d), en artikel 23, lid 2, onder d).

HOOFDSTUK IV

OVERGANGS- EN SLOTBEPALINGEN

Artikel 9

Overgangsbepalingen

1. Tot 8 december 2013 mogen aanvragers ervoor kiezen aanvragen die onder het toepassingsgebied van deze verordening vallen, in te dienen overeenkomstig de versie van Verordening (EG) nr. 641/2004 die van kracht is op 8 juni 2013.

2. In afwijking van artikel 4, lid 2, verstrekt de aanvrager voor studies die vóór de datum van inwerkingtreding van deze verordening zijn aangevraagd en worden uitgevoerd volgens andere kwaliteitsborgingssystemen dan GLP en ISO:

- a) een grondige beschrijving van het op de studies toegepaste kwaliteitsborgingssysteem;
- b) volledige informatie over de protocollen en de resultaten van de studies, met inbegrip van ruwe gegevens.

Artikel 10

Wijziging van Verordening (EG) nr. 641/2004

Verordening (EG) nr. 641/2004 wordt als volgt gewijzigd:

1) Artikel 1 komt als volgt te luiden:

„Artikel 1

Dit hoofdstuk bevat nadere voorschriften voor vergunningaanvragen die overeenkomstig de artikelen 5 en 17 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 worden ingediend, met uitzondering van aanvragen die onder Uitvoeringsverordening (EU) nr. 503/2013 van de Commissie (*) vallen.

(*) PB L 157 van 8.6.2013, blz. 1.”.

2) De artikelen 5 tot en met 19 worden geschrapt.

Artikel 11

Wijziging van Verordening (EG) nr. 1981/2006

Verordening (EG) nr. 1981/2006 wordt als volgt gewijzigd:

1) Artikel 2, onder a), komt als volgt te luiden:

„a) wordt onder „volledige validatieprocedure” verstaan:

i) de beoordeling via een ringonderzoek, waarbij nationale referentielaboratoria zijn betrokken, van de door de aanvrager vastgestelde prestatiecriteria van de methode als zijnde in overeenstemming met het document getiteld „Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing” als bedoeld in:

— in het geval van genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel of als diervoeder, van levensmiddelen of diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan, van levensmiddelen die geproduceerd zijn met genetisch gemodificeerde planten of die met genetisch gemodificeerde planten geproduceerde ingrediënten bevatten en met genetisch gemodificeerde planten geproduceerde diervoeders: punt 3.1.C.4 van bijlage III bij Uitvoeringsverordening (EU) nr. 503/2013 van de Commissie (*),

— in alle andere gevallen: punt 1, onder B), van bijlage I bij Verordening (EG) nr. 641/2004,

en

ii) de beoordeling van de precisie en juistheid van de door de aanvrager voorgelegde methode.

(*) PB L 157 van 8.6.2013, blz. 1.”.

2) Artikel 3, lid 2, eerste en tweede alinea, komt als volgt te luiden:

„2. Het CRL verlangt van de aanvrager een extra bijdrage van 60 000 EUR wanneer een volledige validatieprocedure voor een detectie- en identificatiemethode voor één ggo-event moet worden uitgevoerd overeenkomstig:

a) bijlage III bij Uitvoeringsverordening (EU) nr. 503/2013, wanneer de aanvraag verband houdt met:

i) genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel of als diervoeder;

ii) levensmiddelen of diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan;

iii) levensmiddelen die geproduceerd zijn met genetisch gemodificeerde planten of die met die planten geproduceerde ingrediënten bevatten, alsmede met die planten geproduceerde diervoeders, of

b) punt 1, onder B), van bijlage I bij Verordening (EG) nr. 641/2004 in alle andere gevallen.

Dit bedrag wordt vermenigvuldigd met het aantal volledig te valideren ggo-events.”.

Artikel 12

Evaluatie

1. De Commissie houdt toezicht op de toepassing van deze verordening, op de ontwikkeling van de wetenschappelijke kennis over de vervanging, vermindering en perfectionering van het gebruik van dierproeven in wetenschappelijke procedures en de publicatie van nieuwe richtsnoeren van de EFSA. De Commissie houdt met name toezicht op de resultaten van het GRACE-onderzoeksproject (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence) in het kader van het werkprogramma voor 2012 van het zevende kaderprogramma voor onderzoek (KP7).

2. De Commissie evalueert het voorschrift over de uitvoering van 90-daagse voederingsstudies bij knaagdieren met het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder van punt 1.4.4.1 van bijlage II op basis van nieuwe wetenschappelijke informatie. De resultaten van deze evaluatie worden uiterlijk op 30 juni 2016 bekendgemaakt.

Artikel 13

Inwerkingtreding

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 3 april 2013.

Voor de Commissie

De voorzitter

José Manuel BARROSO

BIJLAGE I

OPSTELLING EN INDIENING VAN AANVRAGEN

De aanvraag moet de volgende informatie bevatten:

DEEL I

ALGEMENE INFORMATIE

1. Naam en adres van de aanvrager (onderneming of instituut).
2. Naam, kwalificatie en ervaring van de verantwoordelijke wetenschapper(s) en contactgegevens van degene die verantwoordelijk is voor alle betrekkingen met de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA).
3. Aanduiding en specificatie van de genetisch gemodificeerde plant en de producten ervan.
4. Reikwijdte van de aanvraag
 - a) Genetisch gemodificeerd levensmiddel
 - Levensmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaat
 - Levensmiddel dat geproduceerd is met genetisch gemodificeerde planten of dat ingrediënten bevat die met genetisch gemodificeerde planten zijn geproduceerd
 - b) Genetisch gemodificeerd diervoeder
 - Diervoeder dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaat
 - Diervoeder dat geproduceerd is met genetisch gemodificeerde planten
 - c) Genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel of als diervoeder
 - Andere producten dan levensmiddelen en diervoeders, die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan, met uitzondering van teelt
 - Zaden en ander plantenvermeerderingsmateriaal voor teelt in de Unie
5. Eenduidig identificatienummer.

Een voorstel voor een eenduidig identificatienummer voor de genetisch gemodificeerde plant, opgesteld overeenkomstig Verordening (EG) nr. 65/2004.
6. Indien van toepassing: een uitvoerige beschrijving van de wijze van productie en vervaardiging.

Er wordt bijvoorbeeld een uitvoerige beschrijving gegeven van de specifieke productiemethoden van een levensmiddel of diervoeder die het gevolg zijn van de aard van de genetische modificatie of die een levensmiddel of diervoeder met specifieke eigenschappen opleveren.
7. Indien van toepassing: de voorwaarden voor het in de handel brengen van de genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders, met inbegrip van specifieke voorwaarden voor gebruik en behandeling.
8. Indien van toepassing: de status van het levensmiddel of diervoeder of van daarmee verwante stoffen op grond van andere bepalingen van het recht van de Unie.

Aanvullende vergunningsvoorschriften uit hoofde van het recht van de Unie in verband met het in de handel brengen van het levensmiddel of diervoeder of toepasselijke „maximumresidugehalten” (MRL's) indien het waarschijnlijk is dat het levensmiddel of diervoeder residuen van gewasbeschermingsmiddelen bevat.

DEEL II

WETENSCHAPPELIJKE INFORMATIE

De aanvraag moet aan alle voorschriften van deel II voldoen, tenzij die voorschriften niet gerechtvaardigd worden door de reikwijdte van de aanvraag (bijvoorbeeld als de aanvraag beperkt is tot een met ggo's geproduceerd levensmiddel of diervoeder).

1. GEVARENIDENTIFICATIE EN -KARAKTERISERING

1.1. Informatie over de ontvangende plant of (in voorkomend geval) ouderplant

- a) Volledige naam:
 - i) familie;
 - ii) genus;
 - iii) soort;
 - iv) ondersoort;
 - v) cultivar, teeltlijn;
 - vi) gangbare naam;
- b) geografische verspreiding en teelt van de plant binnen de Unie;
- c) informatie over de ontvangende plant of ouderplant die van belang is voor de veiligheid ervan, waaronder eventuele bekende toxiciteit of allergene werking;
- d) gegevens over het eerdere en huidige gebruik van de ontvangende plant, zoals gebruik voor consumptie als levensmiddel of diervoeder dat in het verleden veilig is gebleken, met inbegrip van informatie over de gebruikelijke wijze van teelt, vervoer en opslag van de plant, of een bijzondere verwerking nodig is om de plant veilig te kunnen consumeren en welke rol de plant normaliter in de voeding inneemt (bijvoorbeeld welk deel van de plant als voedingsbron wordt gebruikt, of bepaalde subgroepen van de populatie de plant in grote hoeveelheden consumeren, welke belangrijke macro- of micronutriënten de plant aan de voeding bijdraagt);
- e) aanvullende informatie over de ontvangende plant of ouderplant die vereist is voor milieuveiligheidsaspecten:
 - i) informatie over de voortplanting:
 - wijze(n) van voortplanting,
 - eventuele specifieke factoren die van invloed zijn op de voortplanting,
 - generatietijd;
 - ii) seksuele compatibiliteit met andere gekweekte of in het wild levende plantensoorten;
 - iii) overlevingsvermogen:
 - vermogen om overlevings- of ruststadia te vormen,
 - eventuele specifieke factoren die van invloed zijn op het overlevingsvermogen;
 - iv) verspreiding:
 - wijzen en schaal van de verspreiding (bijvoorbeeld een schatting van de achteruitgang van levensvatbaar stuifmeel en/of zaad naarmate de afstand groter wordt),
 - eventuele bijzondere factoren die van invloed zijn op de verspreiding;
 - v) geografische verspreiding binnen de Unie van de soorten die seksueel compatibel zijn;

- vi) als een plantensoort niet in de Unie wordt geteeld: een beschrijving van de natuurlijke habitat van de plant, waaronder informatie over natuurlijke predatoren, parasieten, concurrenten en symbionten;
- vii) andere potentiële interacties van de genetisch gemodificeerde plant met organismen in het ecosysteem waar zij gewoonlijk wordt geteeld of waar zij elders wordt gebruikt, met inbegrip van informatie over de toxische effecten op mensen, dieren en andere organismen.

1.2. **Moleculaire karakterisering**

1.2.1. *Informatie over de genetische modificatie*

1.2.1.1. Beschrijving van de voor de genetische modificatie toegepaste methoden

1.2.1.2. Aard en herkomst van de gebruikte vector

1.2.1.3. Bron van het/de voor de transformatie gebruikte donornucleïnezuur of -zuren, omvang en beoogde functie van elk samenstellend fragment van de voor insertie bestemde regio

1.2.2. *Informatie over de genetisch gemodificeerde plant*

1.2.2.1. Algemene beschrijving van de ingebrachte of gewijzigde eigenschap(pen)

1.2.2.2. Informatie over de sequenties die feitelijk zijn ingebracht of geëlimineerd

1.2.2.3. Informatie over de expressie van de insert(s)

1.2.2.4. Genetische stabiliteit van de insert en fenotypische stabiliteit van de genetisch gemodificeerde plant

1.2.2.5. Potentieel risico dat aan horizontale genoverdracht verbonden is

1.2.3. *Aanvullende informatie over de genetisch gemodificeerde plant die vereist is voor milieuveiligheidsaspecten*

1.2.3.1. Informatie over de wijze waarop de genetisch gemodificeerde plant verschilt van de ontvangende plant wat voortplanting, verspreiding, overlevingsvermogen of andere eigenschappen betreft.

1.2.3.2. Eventuele wijziging van het vermogen van de genetisch gemodificeerde plant om genetisch materiaal naar andere organismen over te dragen, namelijk:

a) genoverdracht van plant naar bacterie;

b) genoverdracht van plant naar plant.

1.2.4. *Conclusies van de moleculaire karakterisering*

1.3. **Vergelijkende analyse**

1.3.1. *Keuze van de conventionele tegenhanger en van aanvullende comparators*

1.3.2. *Onderzoeksopzet en statistische analyse van gegevens uit veldproeven voor vergelijkende analyse*

1.3.2.1. Beschrijving van de protocollen voor de onderzoeksopzet

1.3.2.2. Statistische analyse

1.3.3. *Selectie van te analyseren materiaal en verbindingen*

1.3.4. *Vergelijkende analyse van de samenstelling*

1.3.5. *Vergelijkende analyse van landbouwkundige en fenotypische eigenschappen*

1.3.6. *Effecten van verwerking*

1.3.7. *Conclusie*

1.4. Toxicologie

- 1.4.1. *Testen van nieuw tot expressie gebrachte eiwitten*
- 1.4.2. *Testen van nieuwe bestanddelen die geen eiwitten zijn*
- 1.4.3. *Informatie over natuurlijke bestanddelen van levensmiddelen en diervoeders*
- 1.4.4. *Testen van het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder*
 - 1.4.4.1. *90-daagse vervoederingsstudie bij knaagdieren*
 - 1.4.4.2. *Dierproeven in verband met voortplantings-, ontwikkelings- of chronische toxiciteit*
 - 1.4.4.3. *Andere dierproeven om de veiligheid en eigenschappen van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder te onderzoeken*
- 1.4.5. *Conclusies van de toxicologische beoordeling*

1.5. Allergene werking

- 1.5.1. *Beoordeling van de allergene werking van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit*
- 1.5.2. *Beoordeling van de allergene werking van de volledige genetisch gemodificeerde plant*
- 1.5.3. *Conclusie van de beoordeling van de allergene werking*

1.6. Beoordeling van de voedingswaarde

- 1.6.1. *Beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde levensmiddelen*
- 1.6.2. *Beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde diervoeders*
- 1.6.3. *Conclusies van de beoordeling van de voedingswaarde*

- 2. **BEOORDELING VAN DE BLOOTSTELLING — VERWACHTE INNAME OF GEBRUIKSFREQUENTIE**
- 3. **RISICOKARAKTERISERING**
- 4. **MONITORING NA HET IN DE HANDEL BRENGEN VOOR DE GENETISCH GEMODIFICEERDE LEVENSMIDDELEN OF DIERVOEDERS**
- 5. **MILIEUBEOORDELING**
- 6. **PLAN VOOR MILIEUMONITORING**
- 7. **AANVULLENDE INFORMATIE OVER DE VEILIGHEID VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERDE LEVENSMIDDEL OF DIERVOEDER**

In de aanvraag wordt een systematische evaluatie opgenomen van de in de tien jaar voorafgaand aan de indiening van het dossier in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerde en door de aanvrager uitgevoerde studies naar de potentiële effecten, op de gezondheid van mens en dier, van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder waarop de aanvraag betrekking heeft. Deze systematische evaluatie wordt uitgevoerd overeenkomstig de richtsnoeren van de EFSA voor de toepassing van methoden voor systematische evaluatie ter beoordeling van de veiligheid van levensmiddelen en diervoeder om de besluitvorming te ondersteunen ⁽¹⁾.

Wanneer de met deze studies verkregen informatie niet coherent is met de informatie die verkregen is met de studies die overeenkomstig de voorschriften in bijlage II zijn verricht, geeft de aanvrager een gedegen analyse van de verschillende studies en een plausibele verklaring voor de gevonden discrepanties.

De aanvrager verstrekt ook aanvullende informatie die na de indiening van de aanvraag is gegenereerd en die van invloed kan zijn op de beoordeling van de veiligheid van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder, alsook informatie over verboden of beperkingen die een bevoegde instantie van een derde land op grond van een beoordeling van de veiligheid heeft ingesteld.

DEEL III**PROTOCOL VAN CARTAGENA**

De aanvraag moet overeenkomstig artikel 5, lid 3, onder c), en artikel 17, lid 3, onder c), van Verordening (EG) nr. 1829/2003 de informatie bevatten die overeenkomstig bijlage II bij het aan het Verdrag inzake biodiversiteit gehechte Protocol van Cartagena inzake bioveiligheid moet worden verstrekt.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(6):1637.

In ieder geval moet de in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1946/2003 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾ vermelde informatie worden verstrekt:

- a) naam en contactgegevens van de aanvrager van een besluit voor binnenlands gebruik;
- b) naam en contactgegevens van de instantie die verantwoordelijk is voor het besluit;
- c) naam en identiteit van het ggo;
- d) beschrijving van de genetische modificatie, de toegepaste techniek en de daaruit voortvloeiende eigenschappen van het ggo;
- e) een unieke identificatie van het ggo;
- f) taxonomische status, gangbare naam, punt van verzameling of verwerving en eigenschappen van het ontvangende organisme of de ouderorganismen op het gebied van de bioveiligheid;
- g) centra van oorsprong en centra van genetische diversiteit, indien bekend, van het ontvangende organisme en/of de ouderorganismen en een beschrijving van de habitats waar de organismen kunnen overleven of zich kunnen vermenvuldigen;
- h) taxonomische status, gangbare naam, punt van verzameling of verwerving en eigenschappen van het donororganisme of de donororganismen op het gebied van de bioveiligheid;
- i) goedgekeurde toepassingen van het ggo;
- j) een risicobeoordelingsverslag overeenkomstig bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG;
- k) voorgestelde methoden voor het veilig behandelen, opslaan, vervoeren en gebruiken, in voorkomend geval met inbegrip van informatie over verpakking, etikettering, documentatie, verwijdering en rampenplannen.

DEEL IV

ETIKETTERING

De aanvraag omvat:

- a) wanneer een voorstel voor specifieke etikettering overeenkomstig artikel 5, lid 3, onder f), en artikel 17, lid 3, onder f), van Verordening (EG) nr. 1829/2003 vereist is, een etiketteringsvoorstel in alle officiële talen van de Unie;
- b) een met redenen omklede verklaring dat het levensmiddel of diervoeder geen aanleiding geeft tot ethische of religieuze bezwaren, dan wel een etiketteringsvoorstel in alle officiële talen van de Unie, zoals voorgeschreven in artikel 5, lid 3, onder g), en artikel 17, lid 3, onder g), van Verordening (EG) nr. 1829/2003;
- c) in voorkomend geval een etiketteringsvoorstel overeenkomstig deel A, punt 8, van bijlage IV bij Richtlijn 2001/18/EG.

DEEL V

METHODEN VOOR DETECTIE, BEMONSTERING EN IDENTIFICATIE EN REFERENTIEMATERIAAL

De aanvrager verstrekt methoden voor detectie, bemonstering en identificatie, alsook monsters en controlemonsters van het levensmiddel of diervoeder aan het referentielaboratorium van de Europese Unie (EURL) als bedoeld in artikel 32 van Verordening (EG) nr. 1829/2003.

In de aanvraag wordt een kopie opgenomen van het ingevulde formulier voor de indiening van die monsters bij het EURL en een bewijs van verzending naar het EURL.

In de aanvraag wordt informatie opgenomen over de plaats waar toegang tot het referentiemateriaal kan worden verkregen.

De aanvrager volgt de aanwijzingen voor de voorbereiding en verzending van de monsters die worden gegeven door het EU-referentielaboratorium (EURL) als bedoeld in artikel 32 van Verordening (EG) nr. 1829/2003. Deze aanwijzingen worden op de volgende webpagina gepubliceerd: <http://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidancedocs.htm>.

⁽¹⁾ PB L 287 van 5.11.2003, blz. 1.

DEEL VI

AANVULLENDE INFORMATIE DIE MOET WORDEN VERSTREKT VOOR GENETISCH GEMODIFICEERDE PLANTEN EN/OF LEVENSMIDDELEN OF DIERVOEDERS DIE GEHEEL OF GEDEELTELIJK UIT GENETISCH GEMODIFICEERDE PLANTEN BESTAAN

De in bijlage III bij Richtlijn 2001/18/EG beschreven informatie die vereist is in de kennisgeving, wordt verstrekt wanneer zij niet onder de voorschriften voor andere delen van de aanvraag valt.

DEEL VII

SAMENVATTING VAN AANVRAGEN

In dit deel wordt de genormaliseerde vorm voor de samenvatting van het aanvraagdossier beschreven.

Afhankelijk van de reikwijdte van de aanvraag kan een deel van de vereiste informatie niet van toepassing zijn.

Delen die overeenkomstig artikel 30 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 als vertrouwelijk worden beschouwd, worden niet in de samenvatting opgenomen.

1. ALGEMENE INFORMATIE

1.1. **Details van de aanvraag**

- a) Lidstaat waar de aanvraag wordt ingediend
- b) Nummer van de aanvraag
- c) Naam van het product (handelsbenaming en eventuele andere aanduidingen)
- d) Datum waarop de ontvangst van een geldige kennisgeving is bevestigd

1.2. **Aanvrager**

- a) Naam van de aanvrager
- b) Adres van de aanvrager
- c) Naam en adres van de in de Unie gevestigde vertegenwoordiger van de aanvrager (als de aanvrager niet in de Unie gevestigd is)

1.3. **Reikwijdte van de aanvraag**

- a) Genetisch gemodificeerd levensmiddel
 - Levensmiddel dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaat
 - Levensmiddel dat geproduceerd is met genetisch gemodificeerde planten of dat ingrediënten bevat die met genetisch gemodificeerde planten zijn geproduceerd
- b) Genetisch gemodificeerd diervoeder
 - Diervoeder dat geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaat
 - Diervoeder dat geproduceerd is met genetisch gemodificeerde planten
- c) Genetisch gemodificeerde planten voor gebruik als levensmiddel en als diervoeder
 - Andere producten dan levensmiddelen en diervoeders, die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan, met uitzondering van teelt
 - Zaden en ander plantenvermeerderingsmateriaal voor teelt in de Unie

1.4. **Is er al een vergunning verleend of loopt er een andere vergunningsprocedure in de Unie voor het product of voor het gebruik van de daaraan gerelateerde gewasbeschermingsproducten?**

Neen

Ja (specificeren)

1.5. **Is voor de genetisch gemodificeerde plant kennisgeving gedaan krachtens deel B van Richtlijn 2001/18/EG?**

Ja

Neen (risicoanalysegegevens op basis van de elementen van deel B van Richtlijn 2001/18/EG verstrekken)

1.6. **Is voor de genetisch gemodificeerde plant of daarvan afgeleide producten eerder kennisgeving met het oog op het in de Unie in de handel brengen gedaan krachtens deel C van Richtlijn 2001/18/EG?**

Neen

Ja (specificeren)

1.7. **Is voor het product voorafgaand aan of gelijktijdig met deze aanvraag in een derde land een aanvraag ingediend en/of een vergunning verleend?**

Neen

Ja Specificeer het derde land, de datum van de aanvraag en, indien beschikbaar, een kopie van de conclusies van de risicobeoordeling, de datum van de vergunning en de reikwijdte van de aanvraag

1.8. **Algemene beschrijving van het product**

- a) Naam van de onvangende plant of ouderplant en de beoogde functie van de genetische modificatie
- b) Typen producten die volgens de aangevraagde vergunning naar verwachting in de handel zullen worden gebracht en de eventuele specifieke vorm waarin het product niet in de handel mag worden gebracht (zoals zaden, snijbloemen, vegetatieve delen), als voorgestelde voorwaarde van de aangevraagde vergunning
- c) Beoogd gebruik van het product en typen gebruikers
- d) Eventuele specifieke aanwijzingen en aanbevelingen voor gebruik, opslag en behandeling, met inbegrip van verplichte beperkingen die als voorwaarde van de aangevraagde vergunning worden voorgesteld
- e) Indien van toepassing: geografische gebieden in de Unie waarbinnen het product op grond van de voorwaarden van de aangevraagde vergunning moet blijven
- f) Elk soort milieu waarvoor het product ongeschikt is
- g) Voorgestelde verpakkingsvoorschriften
- h) Voorgestelde etiketteringsvoorschriften, naast de voorschriften op grond van andere toepasselijke EU-wetgeving dan Verordening (EG) nr. 1829/2003 en indien nodig een voorstel voor specifieke etikettering overeenkomstig artikel 13, leden 2 en 3, artikel 25, lid 2, onder c) en d), en artikel 25, lid 3, van Verordening (EG) nr. 1829/2003

In het geval van producten anders dan levensmiddelen of diervoeders die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde planten bestaan wordt een etiketteringsvoorstel overeenkomstig deel A, punt 8, van bijlage IV bij Richtlijn 2001/18/EG bijgevoegd.

i) Geschatte potentiële vraag:

i) in de EU;

ii) op de uitvoermarkten van de EU.

j) Eenduidig identificatienummer overeenkomstig Verordening (EG) nr. 65/2004

- 1.9. **Door de aanvrager voorgestelde maatregelen die genomen moeten worden in het geval van een ongewilde introductie of onjuist gebruik van het product, alsmede maatregelen voor verwijdering en behandeling**
2. INFORMATIE OVER DE ONTVANGENDE PLANT OF (IN VOORKOMEND GEVAL) OUDERPLANT
- 2.1. **Volledige naam**
 - a) Familiennaam
 - b) Genus
 - c) Soort
 - d) Ondersoort
 - e) Cultivar/teeltlijn
 - f) Gangbare naam
- 2.2. **Geografische verspreiding en teelt van de plant, met inbegrip van de verspreiding binnen de Unie**
- 2.3. **Informatie over de voortplanting (voor milieuveiligheidsaspecten)**
 - a) Wijze(n) van voortplanting
 - b) Specifieke factoren die van invloed zijn op de voortplanting
 - c) Generatietijd
- 2.4. **Seksuele compatibiliteit met andere gekweekte of in het wild levende plantensoorten (voor milieuveiligheidsaspecten)**
- 2.5. **Overlevingsvermogen (voor milieuveiligheidsaspecten)**
 - a) Vermogen om overlevings- of ruststadia te vormen
 - b) Specifieke factoren die van invloed zijn op het overlevingsvermogen
- 2.6. **Verspreiding (voor milieuveiligheidsaspecten)**
 - a) Wijzen en schaal van de verspreiding
 - b) Specifieke factoren die van invloed zijn op de verspreiding
- 2.7. **Geografische verspreiding binnen de Unie van de soorten die seksueel compatibel zijn (voor milieuveiligheidsaspecten)**
- 2.8. **Voor plantensoorten die normaal niet in de Unie voorkomen: een beschrijving van de natuurlijke habitat, waaronder informatie over natuurlijke predatoren, parasieten, concurrenten en symbionten (voor milieuveiligheidsaspecten)**
- 2.9. **Andere potentiële interacties die voor de genetisch gemodificeerde plant van belang zijn, van de plant met organismen in het ecosysteem waar zij gewoonlijk wordt geteeld of waar zij elders wordt gebruikt, waaronder informatie over de toxische effecten op mensen, dieren en andere organismen (voor milieuveiligheidsaspecten)**
3. MOLECULAIRE KARAKTERISERING
- 3.1. **Informatie over de genetische modificatie**
 - a) Beschrijving van de voor de genetische modificatie toegepaste methoden
 - b) Aard en herkomst van de gebruikte vector
 - c) Bron van het/de voor de transformatie gebruikte donornucleïnezuur of -zuren, omvang en beoogde functie van elk samenstellend fragment van de voor insertie bestemde regio
- 3.2. **Informatie over de genetisch gemodificeerde plant**
 - 3.2.1. *Beschrijving van de eigenschap(pen) die zijn ingebracht of gewijzigd*

- 3.2.2. *Informatie over de feitelijk ingebrachte of geëlimineerde nucleïnezuursequentie(s)*
- Het aantal kopieën van alle detecteerbare inserts (zowel volledige als partiële)
 - Bij deletie(s): omvang en functie van de geëlimineerde regio(s)
 - Subcellulaire locatie(s) van de insert(s) (celkern, chloroplasten, mitochondria of behouden in niet-geïntegreerde vorm) en methoden voor de bepaling ervan
 - Organisatie van het ingebrachte genetische materiaal op de plaats van inbrenging
 - In het geval van andere wijzigingen dan inserties of deleties: de functie beschrijven van het gemodificeerde genetische materiaal voor en na de modificatie, alsmede rechtstreekse veranderingen in de expressie van genen als gevolg van de modificatie
- 3.2.3. *Informatie over de expressie van de insert*
- Informatie over de ontwikkelingsexpressie van de insert tijdens de levenscyclus van de plant
 - Delen van de plant waar de insert tot expressie komt
- 3.2.4. *Genetische stabiliteit van de insert en fenotypische stabiliteit van de genetisch gemodificeerde plant*
- 3.2.5. *Informatie (voor milieuveiligheidsaspecten) over de wijze waarop de genetisch gemodificeerde plant verschilt van de ontvangende plant op het gebied van:*
- wijze(n) en/of snelheid van voortplanting;
 - verspreiding;
 - overlevingsvermogen;
 - andere verschillen.
- 3.2.6. *Eventuele wijziging van het vermogen van de genetisch gemodificeerde plant om genetisch materiaal naar andere organismen over te dragen (voor milieuveiligheidsaspecten)*
- Genoverdracht van plant naar bacterie
 - Genoverdracht van plant naar plant
4. VERGELIJKENDE ANALYSE
- 4.1. **Keuze van de conventionele tegenhanger en van aanvullende comparators**
- 4.2. **Onderzoeksopzet en statistische analyse van gegevens uit veldproeven voor vergelijkende analyse**
Beschrijving van de onderzoeksopzet (aantal locaties, teeltseizoenen, geografische spreiding, duplo's en aantal commerciële variëteiten op elke locatie) en van de statistische analyse
- 4.3. **Selectie van te analyseren materiaal en verbindingen**
- 4.4. **Vergelijkende analyse van landbouwkundige en fenotypische eigenschappen**
- 4.5. **Effect van verwerking**
5. TOXICOLOGIE
- Toxicologisch testen van nieuw tot expressie gebrachte eiwitten
 - Testen van nieuwe bestanddelen die geen eiwitten zijn
 - Informatie over natuurlijke bestanddelen van levensmiddelen of diervoeders
 - Testen van het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder

6. ALLERGENE WERKING
 - a) Beoordeling van de allergene werking van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit
 - b) Beoordeling van de allergene werking van de volledige genetisch gemodificeerde plant
7. BEOORDELING VAN DE VOEDINGSWAARDE
 - a) Beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde levensmiddelen
 - b) Beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde diervoeders
8. BEOORDELING VAN DE BLOOTSTELLING — VERWACHTE INNAME OF GEBRUIKSFREQUENTIE
9. RISICOKARAKTERISERING
10. MONITORING NA HET IN DE HANDEL BRENGEN VOOR DE GENETISCH GEMODIFICEERDE LEVENSMIDDELEN OF DIERVOEDERS
11. MILIEUBEOORDELING
 - 11.1. **Mechanisme van de interactie tussen de genetisch gemodificeerde plant en doelorganismen**
 - 11.2. **Potentiële veranderingen in de interacties van de genetisch gemodificeerde plant met het biotische milieu als gevolg van de genetische modificatie**
 - a) Persistentie en invasiviteit
 - b) Selectief voor- of nadeel
 - c) Vermogen tot genoverdracht
 - d) Interacties tussen de genetisch gemodificeerde plant en doelorganismen
 - e) Interacties van de genetisch gemodificeerde plant met niet-doelorganismen
 - f) Effecten op de gezondheid van de mens
 - g) Effecten op de gezondheid van dieren
 - h) Effecten op biogeochemische processen
 - i) Effecten van de specifieke teelt-, beheers- en oogstechnieken
 - 11.3. **Potentiële interacties met het abiotische milieu**
 - 11.4. **Risicokarakterisering**
12. PLAN VOOR MILIEUMONITORING
 - a) Algemeen (risicobeoordeling, achtergrondinformatie)
 - b) Wisselwerking tussen milieurisicobeoordeling en monitoring
 - c) Specifieke monitoring van de genetisch gemodificeerde plant (aanpak, strategie, methode en analyse)
 - d) Algemene surveillance van het effect van de genetisch gemodificeerde plant (aanpak, strategie, methode en analyse)
 - e) Rapportage van de resultaten van de monitoring
13. DETECTIE- EN IDENTIFICATIETECHNIEKEN VOOR DE GENETISCH GEMODIFICEERDE PLANT
14. INFORMATIE OVER EERDERE INTRODUCTIES VAN DE GENETISCH GEMODIFICEERDE PLANT (VOOR MILIEURISICOBEOORDELINGSASPECTEN)

14.1. **Eerdere introducties van de genetisch gemodificeerde plant waarvan dezelfde kennisgever kennis heeft gegeven uit hoofde van deel B van Richtlijn 2001/18/EG of deel B van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad ⁽¹⁾**

- a) Kennisgevingsnummer
- b) Conclusies van de monitoring na introductie
- c) Resultaten van de introductie wat eventuele risico's voor de gezondheid van de mens of het milieu betreft die de kennisgever krachtens artikel 10 van Richtlijn 2001/18/EG aan de bevoegde instanties doet toekomen

14.2. **Eerdere introducties van de genetisch gemodificeerde plant die dezelfde kennisgever buiten de Unie heeft verricht**

- a) Land van introductie
- b) Instantie die toezicht hield op de introductie
- c) Plaats van introductie
- d) Doel van de introductie
- e) Duur van de introductie
- f) Doel van de monitoring na introductie
- g) Duur van de monitoring na introductie
- h) Conclusies van de monitoring na introductie
- i) Risico's voor de volksgezondheid en het milieu ten gevolge van de introductie

⁽¹⁾ PB L 117 van 8.5.1990, blz. 15.

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE VOORSCHRIFTEN VOOR DE RISICOBEOORDELING VAN GENETISCH GEMODIFICEERDE LEVENSMIDDELEN EN DIERVOEDERS

I. INLEIDING

1. DEFINITIES

Voor de toepassing van deze bijlage wordt verstaan onder:

1. „gevarenidentificatie”: de identificatie van biologische, chemische en fysische agentia die schadelijke gezondheidseffecten kunnen veroorzaken en aanwezig kunnen zijn in een bepaald levensmiddel en diervoeder of een groep levensmiddelen en diervoeders;
2. „gevarenkarakterisering”: de kwalitatieve en/of kwantitatieve beoordeling van de aard van de schadelijke gezondheidseffecten die verbonden zijn aan biologische, chemische en fysische agentia die in levensmiddelen en diervoeders aanwezig kunnen zijn;
3. „risicokarakterisering”: de kwalitatieve en/of kwantitatieve schatting, met inbegrip van aanwezige onzekerheden, van de waarschijnlijkheid dat bekende of potentiële schadelijke gezondheidseffecten zich bij een bepaalde populatie voordoen, alsmede van de ernst daarvan, op basis van gevarenidentificatie, gevarenkarakterisering en beoordeling van de blootstelling.

2. SPECIFIEKE OVERWEGINGEN

2.1. **Inbrenging van markergenen en andere nucleïnezuursequenties die niet essentieel zijn om de gewenste eigenschappen te verkrijgen**

Om de risicobeoordeling te vergemakkelijken, moet de aanvrager de aanwezigheid van ingebrachte nucleïnezuursequenties die niet essentieel zijn om de gewenste eigenschappen te verkrijgen, zo veel mogelijk proberen te beperken.

In het proces van de genetische modificatie van planten en andere organismen worden veelal markergenen gebruikt om de genetisch gemodificeerde cellen met het in het genoom van het gastorganisme ingebrachte beoogde gen gemakkelijker van de vele niet-getransformeerde cellen te kunnen onderscheiden en te kunnen selecteren. De aanvrager moet deze markergenen zorgvuldig kiezen, en houdt zich aan artikel 4, lid 2, van Richtlijn 2001/18/EG. In dit verband moet de aanvrager ernaar streven ggo's te ontwikkelen zonder gebruik te maken van markergenen van antibioticumresistentie.

2.2. **Beoordeling van het risico van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders met meerdere transformatiestappen**

Met het oog op de beoordeling van het risico van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders met meerdere transformatiestappen door conventionele kruising van genetisch gemodificeerde planten met één of meerdere transformatiestap(pen) verstrekt de aanvrager een risicobeoordeling voor elke afzonderlijke transformatiestap of verwijst hij, in overeenstemming met artikel 3, lid 6, van deze verordening, naar een reeds ingediende aanvraag. De beoordeling van het risico van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders met meerdere transformatiestappen omvat ook een beoordeling van de volgende aspecten:

- a) de stabiliteit van de transformatiestappen;
- b) de expressie van de transformatiestappen;
- c) de potentiële synergetische of antagonistische effecten als gevolg van de combinatie van de transformatiestappen worden beoordeeld overeenkomstig de punten 1.4 (toxicologie), 1.5 (allergene werking) en 1.6 (beoordeling van de voedingswaarde).

Aanvragen voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders die geheel of gedeeltelijk bestaan uit of geproduceerd zijn met genetisch gemodificeerde planten waarvan de teelt verbonden is met de productie van genetisch gemodificeerd materiaal met verschillende subcombinaties van transformatiestappen (segregerende gewassen) omvatten alle subcombinaties waarvoor nog geen vergunning is verleend, ongeacht hun oorsprong. In dat geval verstrekt de aanvrager een wetenschappelijke onderbouwing waaruit blijkt dat het niet nodig is experimentele gegevens over de betrokken subcombinaties te verstrekken, of verstrekt hij, als een dergelijke wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt, die experimentele gegevens.

Aanvragen voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders die geheel of gedeeltelijk bestaan uit of geproduceerd zijn met genetisch gemodificeerde planten waarvan de teelt niet leidt tot de productie van genetisch gemodificeerd materiaal met verschillende combinaties van transformatiestappen (niet-segregerende van gewassen) omvatten alleen de combinatie die in de handel zal worden gebracht.

De voorschriften in dit punt zijn van overeenkomstige toepassing op transformatiestappen die op andere wijzen worden gecombineerd, zoals co- en retransformatie.

II. WETENSCHAPPELIJKE VOORSCHRIFTEN

1. GEVARENIDENTIFICATIE EN -KARAKTERISERING

1.1. **Informatie over de ontvangende plant of (in voorkomend geval) ouderplant**

1.1.1. De aanvrager verstrekt volledige informatie over de ontvangende plant of (in voorkomend geval) ouderplant teneinde:

- a) alle potentieel zorgwekkende aspecten te beoordelen, zoals de aanwezigheid van natuurlijke toxinen of allergenen;
- b) na te gaan of specifieke analyses noodzakelijk zijn.

1.1.2. Voor de doeleinden van punt 1.1.1 verstrekt de aanvrager de volgende informatie:

- a) volledige naam:
 - i) familie;
 - ii) genus;
 - iii) soort;
 - iv) ondersoort;
 - v) cultivar, teeltlijn of stam;
 - vi) gangbare naam;
- b) geografische verspreiding en teelt van de plant, met inbegrip van de verspreiding ervan binnen de Unie;
- c) informatie over de ontvangende plant of ouderplant die van belang is voor de veiligheid ervan, waaronder eventuele bekende toxiciteit of allergene werking;
- d) gegevens over het eerdere en huidige gebruik van de ontvangende plant. Deze informatie omvat gebruik voor consumptie als levensmiddel of diervoeder dat in het verleden veilig is gebleken, informatie over de gebruikelijke wijze van teelt, vervoer en opslag van de plant, of een bijzondere verwerking nodig is om de plant veilig te kunnen consumeren en een beschrijving van de rol die plant normaliter in de voeding inneemt (bijvoorbeeld welk deel van de plant voor levensmiddelen of diervoeders wordt gebruikt, of bepaalde subgroepen van de populatie de plant in grote hoeveelheden consumeren, welke belangrijke macro- of micronutriënten de plant aan de voeding bijdraagt).

1.2. **Moleculaire karakterisering**1.2.1. *Informatie over de genetische modificatie*

De aanvrager verstrekt voldoende informatie over de genetische modificatie:

- a) om het/de voor de transformatie te gebruiken nucleïnezuur of -zuren en de mogelijk naar de ontvangende plant overgebrachte gerelateerde vectorsequenties te identificeren;
- b) om het/de feitelijk in de plant ingebrachte nucleïnezuur of -zuren te karakteriseren.

1.2.1.1. Beschrijving van de voor de genetische modificatie toegepaste methoden

De aanvrager verstrekt informatie over de volgende elementen:

- a) de methode van genetische transformatie, met relevante verwijzingen;
- b) het ontvangende plantenmateriaal;
- c) de *Agrobacterium*soort en -stam en (indien van toepassing) de andere microben die bij het proces van genetische transformatie zijn gebruikt;
- d) de bij het proces van genetische transformatie gebruikte helperplasmiden (indien van toepassing);
- e) de bron van het/de bij het proces van genetische transformatie gebruikte dragernucleïnezuur of -zuren (indien van toepassing).

1.2.1.2. Aard en herkomst van de gebruikte vector

De aanvrager verstrekt de volgende informatie:

- a) een fysische kaart van de functionele elementen en overige componenten van de plasmide/vector, met de relevante informatie die voor de interpretatie van de moleculaire analyses nodig is (zoals restrictieplaatsen, de plaats van de in een polymerasekettingreactie (PCR) gebruikte primers, de locatie van de bij Southern analyse gebruikte probes). De voor insertie bestemde regio wordt duidelijk aangegeven;
- b) een tabel met elke component van de plasmide/vector (met inbegrip van de voor insertie bestemde regio) waarin de omvang, de oorsprong en de beoogde functie zijn vermeld.

1.2.1.3. Bron van het/de voor de transformatie gebruikte nucleïnezuur of -zuren, omvang en beoogde functie van elk samenstellend fragment van de voor insertie bestemde regio

De aanvrager verstrekt informatie over het donororganisme of de donororganismen en over de voor insertie bestemde nucleïnezuursequentie(s) om te bepalen of de aard van die organismen of sequenties veiligheidsproblemen kan opleveren.

De informatie over de functie van de voor insertie bestemde nucleïnezuurregio(s) omvat de volgende elementen:

- a) de volledige sequentie van het/de voor insertie bestemde nucleïnezuur of -zuren, met inbegrip van informatie over eventuele opzettelijke wijziging(en) van de corresponderende sequentie(s) in het donororganisme of de donororganismen;
- b) gebruik van genproducten op basis van de voor insertie bestemde regio's dat in het verleden veilig is gebleken;
- c) gegevens over de mogelijke relatie tussen de genproducten en bekende toxinen, antinutriënten en allergenen.

De informatie over elk donororganisme omvat:

- de taxonomische indeling,
- gebruiksgeschiedenis met betrekking tot veiligheid van levensmiddelen en diervoeders.

1.2.2. Informatie over de genetisch gemodificeerde plant

1.2.2.1. Algemene beschrijving van de ingebrachte of gewijzigde eigenschap(pen)

De op grond van dit punt verstrekte informatie kan beperkt zijn tot een algemene beschrijving van de ingebrachte eigenschap(pen) en de daaruit voortvloeiende veranderingen van het fenotype en het metabolisme van de plant.

Wanneer de ingebrachte eigenschap bijvoorbeeld tolerantie voor een herbicide betreft, verstrekt de aanvrager informatie over het werkingsmechanisme van de werkzame stof en het metabolisme daarvan in de plant.

1.2.2.2. Informatie over de sequenties die feitelijk zijn ingebracht of geëlimineerd

De aanvrager verstrekt de volgende informatie:

- a) de omvang en het aantal kopieën van alle detecteerbare inserts (zowel volledige als partiële); dit wordt gewoonlijk door middel van een Southern analyse bepaald.

De hiervoor gebruikte combinaties van probe en restrictie-enzym moeten de sequenties die in de genetisch gemodificeerde plant kunnen worden ingebracht, zoals in de genetisch gemodificeerde plant achterblijvende delen van de plasmide/vector of het/de dragernucleïnezuur of -zuren of vreemd(e) nucleïnezuur of -zuren, volledig dekken.

De Southern analyse moet de volledige transgene locus of loci, alsmede flankerende sequenties, bestrijken en alle passende controles omvatten.

Om het aantal kopieën van de insert te bepalen, kunnen ook aanvullende methoden worden toegepast (zoals real-time PCR);

- b) de organisatie en sequentie van het ingebrachte genetische materiaal op elke plaats van inbrenging in een gestandaardiseerde elektronische vorm, om de verschillen tussen de ingebrachte sequenties en de in te brengen sequenties te kunnen identificeren;
- c) bij deletie(s): omvang en functie van de geëlimineerde regio(s) (zo mogelijk);
- d) subcellulaire locatie(s) van de insert(s) (celkern, chloroplasten, mitochondria of behouden in niet-geïntegreerde vorm) en methoden voor de bepaling ervan;
- e) sequentie-informatie in een gestandaardiseerde elektronische vorm voor zowel de 5'- als de 3'-flankerende regio op elke plaats van inbrenging, teneinde onderbrekingen van bekende genen op te sporen.

Er worden bio-informatica-analyses uitgevoerd met behulp van actuele databanken om te zoeken naar gelijkenissen binnen dezelfde soort en met andere soorten.

In het geval van genetisch gemodificeerde planten met meerdere transformatiestappen wordt de veiligheid beoordeeld van de potentiële wisselwerkingen tussen elk van de onbeoogde wijzigingen op elke plaats van inbrenging;

- f) open leesramen (of „open reading frames”, hierna „ORF's” genoemd — gedefinieerd als een nucleotidensequentie die een reeks codons bevat die niet door de aanwezigheid van een stopcodon in hetzelfde leesraam wordt onderbroken) die als gevolg van de genetische modificatie zijn gecreëerd, hetzij op de knooppunten met genomisch DNA of door interne herschikkingen van de insert(s).

De ORF's worden geanalyseerd tussen stopcodons, ongeacht hun lengte. Er worden bio-informatica-analyses uitgevoerd om mogelijke gelijkenissen met bekende toxinen of allergenen te onderzoeken met behulp van actuele databanken.

Er wordt informatie gegeven over de eigenschappen en versies van de databanken.

Afhankelijk van de verzamelde informatie kunnen nadere analyses (zoals een transcriptieanalyse) nodig zijn om de risicobeoordeling aan te vullen.

1.2.2.3. Informatie over de expressie van de insert(s)

De aanvrager verstrekt informatie:

- om aan te tonen of de ingebrachte of gemodificeerde sequentie de beoogde veranderingen op eiwit-, RNA- en/of metaboolniveau teweegbrengt,
- om de potentiële niet-beoogde expressie van overeenkomstig punt 1.2.2.2, onder f), geïdentificeerde nieuwe ORF's te karakteriseren die een gevaar voor de veiligheid inhoudt.

Voor deze doeleinden verstrekt de aanvrager de volgende informatie:

- a) de voor expressieanalyse toegepaste methode(n), samen met hun prestatiekenmerken;
- b) informatie over de ontwikkelingsexpressie van de insert tijdens de levenscyclus van de plant.

De noodzaak van informatie over de ontwikkelingsexpressie wordt per geval beoordeeld, rekening houdend met de gebruikte promotor, het beoogde effect of de beoogde effecten van de modificatie en de reikwijdte van de aanvraag;

- c) delen van de plant waar de insert/gemodificeerde sequenties tot expressie komt/komen;
- d) de potentiële niet-beoogde expressie van overeenkomstig punt 1.2.2.2, onder f), geïdentificeerde nieuwe ORF's die een gevaar voor de veiligheid inhoudt;
- e) eiwitexpressiegegevens, met inbegrip van ruwe gegevens, verkregen met veldproeven en die betrekking hebben op de omstandigheden waarin het gewas wordt geteeld.

In alle gevallen moeten gegevens worden verstrekt over de expressieniveaus in de voor levensmiddelen en diervoeder gebruikte delen van de plant.

Wanneer weefsel specifieke promotors zijn gebruikt en wanneer dit relevant is voor de veiligheidsbeoordeling, moet bovendien informatie worden verstrekt over de expressie van doelgenen in andere delen van de plant. Als minimumvereiste voor eiwitexpressie geldt dat gegevens moeten worden verstrekt van drie kweeklocaties of van één locatie over drie seizoenen. Permutaties van de locaties en seizoenen zijn aanvaardbaar, mits aan het minimumvereiste wordt voldaan. Indien gerechtvaardigd door de aard van de insert (bijvoorbeeld silencing-benadering of indien biochemische reactiepaden doelbewust zijn gemodificeerd), moeten specifieke RNA(s) of metabolieten worden geanalyseerd.

Voor een silencing-benadering van de RNAi-expressie moeten potentiële „off target”-genen aan de hand van in silico-analyse worden opgezocht om te beoordelen of de genetische modificatie van invloed kan zijn op de expressie van andere genen die de veiligheid in gevaar brengen;

- f) ten aanzien van het combineren van transformatiestappen door conventionele kruising moeten expressiegegevens worden verstrekt om te kunnen beoordelen of de potentiële interacties tussen de stappen aanvullende gevaren voor de veiligheid met zich brengen voor de expressie van eiwitten en eigenschappen, vergeleken met een enkele transformatiestap. De vergelijking moet worden uitgevoerd met gegevens die zijn verkregen uit planten die in dezelfde veldproeven gekweekt zijn. Per geval wordt, onder meer als er bezorgdheid bestaat, beoordeeld of aanvullende informatie vereist is.

1.2.2.4. Genetische stabiliteit van de insert en fenotypische stabiliteit van de genetisch gemodificeerde plant

De aanvrager verstrekt informatie:

- a) om de genetische stabiliteit van de transgene locus of loci en de fenotypische stabiliteit en het overervingspatroon of de overervingspatronen van de ingebrachte eigenschap(en) aan te tonen;
- b) in het geval van meerdere transformatiestappen: om aan te tonen dat elk van de transformatiestappen in de plant dezelfde moleculaire kenmerken en eigenschappen heeft als in de planten met één transformatiestap.

Hiertoe verstrekken aanvragers gegevens die de stabiliteit aantonen van verschillende (doorgaans vijf) generaties of vegetatiecycli voor planten die enkelvoudige transformatiestappen bevatten. Volstaan kan worden met gegevens van de eerste en laatste generaties van de vegetatiecyclus. Van het in de analyse gebruikte materiaal moet de bron worden vermeld. De gegevens worden met geschikte statistische methoden geanalyseerd.

In het geval van meerdere transformatiestappen worden vergelijkingen uitgevoerd tussen de oorspronkelijke transformatiestappen en de meerdere transformatiestappen; daarvoor worden plantenmaterialen gebruikt die representatief zijn voor de voor commerciële productie ontworpen materialen. De aanvrager geeft een behoorlijke motivering van de gebruikte plantmaterialen. Er worden onder meer vergelijkingen gemaakt van de sequenties van de inserts en de flankerende regio's die verkregen zijn van genetisch gemodificeerde planten met één transformatiestap en planten met meerdere transformatiestappen.

Om de genetische stabiliteit van de transformatiestap(en) te beoordelen, gebruiken de aanvragers passende moleculaire benaderingen als bedoeld in punt 1.2.2.2.

1.2.2.5. Potentieel risico dat aan horizontale genoverdracht verbonden is

De aanvrager beoordeelt de waarschijnlijkheid van horizontale genoverdracht van het product naar mensen, dieren en micro-organismen en het potentiële risico dat daaraan verbonden is wanneer intact en functioneel nucleïnezuur of -zuren in het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder aanwezig blijft.

1.2.3. Conclusies van de moleculaire karakterisering

De moleculaire karakterisering verschaft gegevens over de structuur en de expressie van de insert(s) en de stabiliteit van de beoogde eigenschap(en). Dit geldt eveneens voor situaties waarin transformatiestappen door conventionele kruising zijn gecombineerd.

Uitdrukkelijk wordt vermeld of de moleculaire karakterisering van de genetische modificatie(s) een mogelijk gevaar voor de veiligheid inhoudt in verband met de onderbreking van endogene genen of regelsequenties.

De moleculaire karakterisering moet er ook op gericht zijn vast te stellen of de genetische modificatie(s) aanleiding tot bezorgdheid geeft (geven) in verband met de mogelijke productie van niet-beoogde eiwitten of stoffen, en met name nieuwe toxinen of allergenen.

Op de in dit punt vastgestelde mogelijke niet-beoogde veranderingen wordt nader ingegaan in de desbetreffende aanvullende delen van de veiligheidsbeoordeling.

1.3. **Vergelijkende analyse**

De vergelijkende analyse van de samenstelling en de landbouwkundige en fenotypische eigenschappen vormt, samen met de moleculaire karakterisering, het uitgangspunt voor de structurering en uitvoering van de risico-beoordeling van een nieuw genetisch gemodificeerd levensmiddel en diervoeder.

De analyse dient om gelijkenissen en verschillen op te sporen:

- a) in de samenstelling, de landbouwkundige prestaties en de fenotypische eigenschappen (beoogde en niet-beoogde wijzigingen) van de genetische gemodificeerde plant enerzijds en de conventionele tegenhanger anderzijds;
- b) in de samenstelling van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder enerzijds, en de conventionele tegenhangers anderzijds.

Wanneer geen passende conventionele tegenhanger kan worden vastgesteld, kan geen vergelijkende veiligheidsbeoordeling worden verricht en moet voor het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder een beoordeling van de veiligheid en de voedingswaarde worden verricht zoals vereist is voor nieuwe voedingsmiddelen die onder het toepassingsgebied van Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾ vallen, waarvoor geen conventionele tegenhanger bestaat (bijvoorbeeld wanneer het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder niet nauw verwant is aan een levensmiddel of diervoeder waarvan het gebruik in het verleden veilig is gebleken of wanneer een of meer specifieke eigenschappen worden ingebracht om complexe veranderingen in de samenstelling van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder aan te brengen).

1.3.1. *Keuze van de conventionele tegenhanger en van aanvullende comparators*

In het geval van vegetatief vermeerderde gewassen moet de conventionele tegenhanger in principe de bijna-isogene variëteit zijn die gebruikt is om de transgene lijn te genereren.

In het geval van gewassen die zich geslachtelijk voortplanten moet de genetische achtergrond van de conventionele tegenhanger vergelijkbaar zijn met de genetisch gemodificeerde plant. Wanneer een genetische gemodificeerde plant door middel van terugkruising is ontwikkeld, moet een conventionele tegenhanger worden gekozen waarvan de genetische achtergrond zo dicht mogelijk bij de genetisch gemodificeerde plant staat.

Bovendien kan de aanvrager een comparator opnemen waarvan de genetische achtergrond dichter bij de genetisch gemodificeerde plant staat dan de conventionele tegenhanger (zoals een negatieve segregant).

In het geval van herbicidetolerante genetisch gemodificeerde planten en om te beoordelen of de verwachte landbouwpraktijken van invloed zijn op de expressie van de onderzochte eindpunten, worden drie testmaterialen met elkaar vergeleken: de aan de beoogde herbicide blootgestelde genetisch gemodificeerde plant; de volgens conventionele herbicidebeheersregelingen behandelde conventionele tegenhanger; en de volgens dezelfde conventionele herbicidebeheersregelingen behandelde genetisch gemodificeerde plant.

In het geval van meerdere transformatiestappen is het niet altijd mogelijk een conventionele tegenhanger te gebruiken waarvan de genetische achtergrond even dicht bij de genetisch gemodificeerde plant staat als bij conventionele tegenhangers die normaliter voor één transformatiestap worden gebruikt. In dat geval moet de aanvrager de keuze van de conventionele tegenhanger met redenen omkleden, en de beperkingen voor de risicobeoordeling evalueren. Bovendien kunnen als aanvullende comparators genetisch gemodificeerde lijnen met één ouderplant of met een subcombinatie van de gecombineerde transformatiestappen waarvoor een aanvraag is ingediend, dan wel van deze genetisch gemodificeerde lijnen afgeleide negatieve segreganten worden bijgevoegd. De aanvrager verstrekt uitvoerige informatie om de keuze van de aanvullende comparators te motiveren.

In alle gevallen verstrekt de aanvrager informatie over het kruisingsschema (stamboom) van de genetisch gemodificeerde plant, de conventionele tegenhanger en in voorkomend geval de aanvullende comparators, met een behoorlijke motivering van de keuze daarvan. Het veilige gebruik in het verleden van de conventionele tegenhanger wordt behoorlijk onderbouwd met zowel kwalitatieve als kwantitatieve gegevens.

Uitvoeriger richtsnoeren voor de toepassing van de voorschriften van dit punt zijn te vinden in het wetenschappelijke advies van de EFSA „Guidance on selection of comparators for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed” ⁽²⁾.

⁽¹⁾ PB L 43 van 14.2.1997, blz. 1.

⁽²⁾ EFSA Journal 2011; 9(5):2149.

1.3.2. *Onderzoeksopzet en statistische analyse van gegevens uit veldproeven voor vergelijkende analyse*

1.3.2.1. Beschrijving van de protocollen voor de onderzoeksopzet

a) Beginselen van de onderzoeksopzet

Veldproeven die worden uitgevoerd om materiaal voor de vergelijkende analyse te verkrijgen, worden verricht om vast te stellen of de genetisch gemodificeerde plant en/of het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder verschilt van de conventionele tegenhanger ervan en/of gelijkwaardig is met referentievariëteiten zonder genetische modificatie waarvan het gebruik in het verleden veilig is gebleken.

De vergelijkende analyse omvat voor elk eindpunt de volgende twee benaderingen:

- i) een verschiltoets, om te controleren of de genetisch gemodificeerde plant verschilt van de conventionele tegenhanger ervan en bijgevolg, afhankelijk van de aard van dat verschil en de omvang en aard van de blootstelling, een gevaar zou kunnen inhouden;
- ii) een gelijkwaardigheidstoets, om te controleren of de genetisch gemodificeerde plant, afgezien van de ingebrachte eigenschap(en), gelijkwaardig is met referentievariëteiten zonder genetische modificatie.

Bij de toetsing van het verschil is de nulhypothese dat er geen verschil is tussen het ggo en de conventionele tegenhanger ervan en de alternatieve hypothese dat er wel een verschil bestaat.

Indien aanvullende comparators voor de risicobeoordeling worden gebruikt, moet overeenkomstig de voorschriften van punt 1.3.2.2 voor het toetsen van het verschil tussen de genetisch gemodificeerde plant en zijn conventionele tegenhanger een verschiltoets worden uitgevoerd tussen de genetisch gemodificeerde plant en elk van de aanvullende comparators.

Bij de toetsing van de gelijkwaardigheid is de nulhypothese dat het verschil tussen het ggo en de reeks referentievariëteiten ten minste een bepaalde minimumomvang heeft (zie punt 1.3.2.2) en de alternatieve hypothese dat er geen verschil is of dat het verschil kleiner is dan het gespecificeerde minimum.

De nulhypothese moet worden verworpen om te concluderen dat het ggo en de reeks referentievariëteiten ten aanzien van het onderzochte eindpunt ondubbelzinnig gelijkwaardig zijn. Bij de vaststelling van de gelijkwaardigheidsgrenzen die voor de toetsing van de gelijkwaardigheid worden gebruikt, moet naar behoren rekening worden gehouden met de verwachte mate van natuurlijke variatie voor de referentievariëteiten waarvan het gebruik in het verleden veilig is gebleken.

b) Specifieke protocollen voor de onderzoeksopzet

Natuurlijke variatie kan verschillende oorzaken hebben: variatie binnen een variëteit treedt op door omgevingsfactoren en variatie tussen variëteiten treedt op door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Om vast te stellen welke verschillen uitsluitend aan genotypen toe te schrijven zijn en daarvan een schatting te maken, is het cruciaal dat de omgevingsvariabiliteit in aanmerking wordt genomen. Hiertoe worden referentievariëteiten zonder genetische modificatie in de onderzoeksopzet van de veldproeven opgenomen: de hoeveelheid daarvan moet groot genoeg zijn om een behoorlijke schatting van de variabiliteit te kunnen maken, zoals vereist om de gelijkwaardigheidsgrenzen vast te stellen. Al het testmateriaal, bestaande uit genetisch gemodificeerde planten, conventionele tegenhanger, referentievariëteiten en eventuele aanvullende comparator(s), wordt op elke locatie binnen één proefveld aselekt over perceeltjes verdeeld, gewoonlijk in een volledig gerandomiseerde opzet of een gerandomiseerde blokopzet. De verschillende locaties die voor de veldproeven worden gekozen, moeten de verschillende meteorologische en landbouwkundige omstandigheden weerspiegelen waaronder het gewas zal worden geteeld; deze keuze wordt expliciet gemotiveerd. De keuze van de referentievariëteiten zonder genetische modificatie moet passend zijn voor de gekozen locaties en expliciet worden gemotiveerd. Als de locaties een beperkt aantal teeltomstandigheden dekken, herhaalt de aanvrager de veldproeven in verschillende jaren.

Binnen elke locatie moeten de testmaterialen, bestaande uit genetisch gemodificeerde planten, conventionele tegenhanger en eventuele aanvullende comparator(s), voor alle replicaties identiek zijn. Bovendien moeten op elke locatie ten minste drie passende referentievariëteiten van het gewas zonder genetische modificatie worden geteeld waarvan het gebruik in het verleden veilig is gebleken en waarvan alle replicaties identiek zijn, tenzij expliciet wordt gemotiveerd waarom hiervan wordt afgeweken. De replicatie voor een locatie is het aantal behaalde resultaten voor elk testmateriaal; de replicatie mag nooit minder zijn dan vier op elke locatie. Als er echter slechts twee passende referentievariëteiten beschikbaar zijn op een bepaalde locatie, moet de replicatie voor die locatie zes zijn; als er maar één beschikbaar is, moet de replicatie acht zijn.

Elke veldproef wordt herhaald op ten minste acht locaties, die zodanig worden gekozen dat zij representatief zijn voor de uiteenlopende ontvangende milieus waarin de plant naar verwachting zal worden geteeld. De veldproeven mogen in één jaar of verspreid over verschillende jaren worden verricht. De referentievariëteiten zonder genetische modificatie mogen tussen de locaties variëren en voor de volledige reeks veldproeven moeten ten minste zes verschillende referentievariëteiten worden gebruikt.

Wanneer de genetisch gemodificeerde plant samen met andere genetisch gemodificeerde planten van dezelfde gewassoort (zoals *Zea mays*) wordt getest, kan de productie van materiaal voor de vergelijkende beoordeling van deze verschillende genetisch gemodificeerde planten gelijktijdig, op dezelfde locatie en in dezelfde veldproef plaatsvinden door de verschillende genetisch gemodificeerde planten en hun passende comparator(s) in hetzelfde gerandomiseerde blok te plaatsen. Hierbij gelden de volgende twee strikte voorwaarden:

- i) de conventionele tegenhanger en de eventuele aanvullende comparator(s) moeten altijd samen met de genetisch gemodificeerde plant in hetzelfde blok voorkomen;
- ii) alle verschillende genetisch gemodificeerde planten en de comparator(s) ervan en alle referentievariëteiten zonder genetische modificatie die worden gebruikt om de gelijkwaardigheid met die genetisch gemodificeerde planten te toetsen, moeten binnen elk blok volledig gerandomiseerd zijn.

Als het voor een dergelijke veldproef vereiste aantal perceeltjes per blok meer dan 16 bedraagt, mag een gedeeltelijk evenwichtige onvolledige blokopzet worden gebruikt om het aantal perceeltjes per blok te verkleinen, waarbij van elk blok enkele van de genetisch gemodificeerde planten en hun passende comparator(s) worden uitgesloten. Hierbij gelden de volgende twee strikte voorwaarden:

- i) de conventionele tegenhanger moet altijd samen met zijn specifieke genetisch gemodificeerde plant in hetzelfde blok voorkomen;
- ii) alle referentievariëteiten zonder genetische modificatie moeten in elk van de onvolledige blokken voorkomen en volledig gerandomiseerd zijn met de planten en hun comparator(s).

De veldproeven worden behoorlijk beschreven, waarbij informatie wordt verstrekt over belangrijke parameters als het beheer van het veld voorafgaand aan het zaaien, de zaaidatum, het bodemtype, het gebruik van herbiciden, de klimatologische en andere teelt- en omgevingsomstandigheden tijdens de groei en het moment van oogst, alsook de omstandigheden tijdens de opslag van het geogste materiaal.

Uitvoerigere richtsnoeren voor de toepassing van de voorschriften van dit punt zijn te vinden in het advies van de EFSA over „Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs” ⁽¹⁾.

1.3.2.2. Statistische analyse

De analyse van de gegevens wordt in een duidelijke vorm gepresenteerd, met gebruikmaking van genormaliseerde wetenschappelijke eenheden. De voor de statistische analyse gebruikte ruwe gegevens en programmeercode worden in een bewerkbaar formulier verstrekt.

Gegevenstransformatie kan noodzakelijk zijn om normaal verdeelde variabelen te verkrijgen en te zorgen voor een passende schaal waarop de statistische effecten additief zijn. Voor veel afhankelijke variabelen betreffende eindpunten zal een logaritmische transformatie passend zijn. In die gevallen moeten eventuele verschillen tussen het genetisch gemodificeerde materiaal en ander testmateriaal in verhouding tot de lineaire schaal worden geïnterpreteerd. Wanneer een logaritmische transformatie echter geen passende resultaten oplevert, wordt de lineaire schaal of een andere schaal gebruikt.

De totale variabiliteit van elk in de veldproeven onderzocht eindpunt wordt met behulp van passende statistische modellen geschat en opgesplitst om twee reeksen betrouwbaarheidsgrenzen af te leiden en een boven- en ondergrens voor de gelijkwaardigheid vast te stellen op basis van de tussen de referentievariëteiten waargenomen variabiliteit. Eén reeks betrouwbaarheidsgrenzen wordt gebruikt voor de toetsing van het verschil; de andere reeks en de gelijkwaardigheidsgrenzen worden gebruikt voor de toetsing van de gelijkwaardigheid.

Voor de berekening van de betrouwbaarheidsgrenzen voor beide toetsen (die van het verschil en die van de gelijkwaardigheid) wordt een lineair gemengd statistisch model gebruikt; een iets ander model wordt gebruikt voor de schatting van de gelijkwaardigheidsgrenzen ten behoeve van de toetsing van de gelijkwaardigheid.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

Stel een indicatorvariabele I (niet-gecentreerd in het gemengde model) zo vast dat $I = 1$ voor percelen met een van de referentievariëteiten zonder genetische modificatie, en I anders gelijk is aan 0. De willekeurige factoren voor model 1 weerspiegelen dan (zonder daar noodzakelijkerwijs toe beperkt te zijn): de variatie i) tussen het testmateriaal (een pakket met daarin de genetisch gemodificeerde plant, zijn conventionele tegenhanger, elk van de referentievariëteiten zonder genetische modificatie en eventuele aanvullende comparators); ii) in de interactie tussen het testmateriaal en I ; iii) tussen locaties; en iv) tussen blokken binnen locaties. Model 2 moet identiek zijn aan model 1 behalve dat de willekeurige factor die de interactie weerspiegelt tussen het testmateriaal en I wordt weggelaten.

De vaste factor voor beide modellen moet evenveel niveaus hebben als er testmaterialen zijn en de verschillen weerspiegelen tussen de gemiddelden van de testmaterialen. Het testmateriaal bestaat — zoals hierboven gedefinieerd — uit de genetisch gemodificeerde plant, zijn conventionele tegenhanger, de reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie en eventuele aanvullende testmaterialen. De reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie wordt beschouwd als een enkel niveau van de vaste factor. Voor de verschiltoets is het aandeel van de vaste factor van belang de enkele vrijheidsgraadsvergelijking tussen de genetisch gemodificeerde plant en de conventionele tegenhanger daarvan. Voor de gelijkwaardigheidstoets is het aandeel van de vaste factor van belang de enkele vrijheidsgraadsvergelijking tussen de genetisch gemodificeerde plant en de reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie.

Zowel de toetsing van het verschil als die van de gelijkwaardigheid wordt uitgevoerd met behulp van de correspondentie tussen hypothesetoetsing en de vaststelling van betrouwbaarheids grenzen. Voor de toetsing van de gelijkwaardigheid wordt een benadering met twee eenzijdige toetsen gevolgd (two one-sided tests — TOST) door de nulhypothese van niet-gelijkwaardigheid te verwerpen wanneer beide betrouwbaarheids grenzen binnen de gelijkwaardigheidsgrenzen vallen. De keuze van 90 %-betrouwbaarheids grenzen komt overeen met het gebruikelijke niveau van 95 % voor statistische gelijkwaardigheidstoetsen.

De resultaten van de toetsing van het verschil en van de gelijkwaardigheid worden voor alle eindpunten gelijktijdig visueel weergegeven in één of enkele grafieken.

In de grafiek(en) wordt de lijn weergegeven waarop het verschil tussen het genetisch gemodificeerde materiaal en de conventionele tegenhanger ervan nul bedraagt, alsmede, voor elk eindpunt: de aangepaste boven- en ondergrenzen van gelijkwaardigheid; het gemiddelde verschil tussen het genetisch gemodificeerde materiaal en de conventionele tegenhanger ervan; en de betrouwbaarheids grenzen voor dit verschil (zie de reeks van mogelijke uitkomsten voor één eindpunt in de grafiek van figuur 1).

Wanneer behalve de conventionele tegenhanger nog een of meer andere testmaterialen als comparator worden gebruikt, worden voor elke aanvullende comparator in de grafiek het gemiddelde verschil met het genetisch gemodificeerde materiaal, de betrouwbaarheids grenzen en de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen weergegeven ten opzichte van dezelfde nullijn als gedefinieerd voor de conventionele tegenhanger. De lijn van het nulverschil op de logaritmische schaal komt overeen met een vermenigvuldigingsfactor 1 op de lineaire schaal. Langs de horizontale as worden de waarden aangegeven waaruit de verandering op de lineaire schaal blijkt. Bij logaritmische transformatie worden veranderingen van $2x$ en $\frac{1}{2}x$ op gelijke afstand aan weerszijden van de lijn van het nulverschil weergegeven.

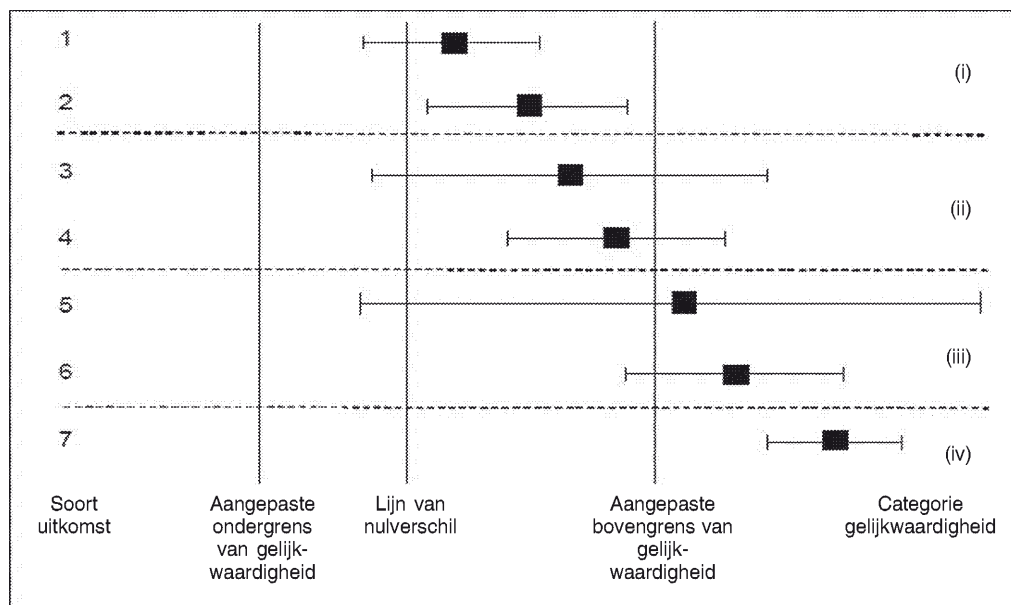
Ondanks het verwachte aandeel van valse significante verschillen, moet de aanvrager alle waargenomen significante verschillen tussen het genetisch gemodificeerde gewas, de conventionele tegenhanger ervan en het eventuele overige testmateriaal rapporteren en bespreken, waarbij met name gelet wordt op de biologische relevantie ervan (zie punt 3 betreffende risicokarakterisering).

Bij de rapportage worden alle details voor elk geanalyseerd eindpunt vermeld, met inbegrip van:

- a) de aannamen die aan de analyse ten grondslag liggen;
- b) een volledige specificatie van de gekozen gemengde modellen met zowel vaste als randomeffecten;
- c) de resultaten van toetsen op interactie tussen de testmaterialen en locaties;
- d) vaste effecten, met de passende geschatte restvariantie waarmee wordt vergeleken, en de variantiecomponenten voor de willekeurige factoren;
- e) geschatte vrijheidsgraden;
- f) eventuele andere relevante statistische informatie.

Er moet worden ingegaan op het waarschijnlijke effect van andere, niet in de veldproef geteste groeiomstandigheden.

Figuur 1: Vereenvoudigde versie van een grafiek voor vergelijkende beoordeling, waarin de zeven mogelijke soorten uitkomsten voor elk eindpunt zijn aangegeven. Na aanpassing van de gelijkwaardigheidsgrenzen dient één betrouwbaarheidsgrens (voor het verschil) voor de visuele beoordeling van de uitkomst van beide toetsen (die van het verschil en die van de gelijkwaardigheid). Hier wordt alleen ingegaan op de aangepaste bovengrens van gelijkwaardigheid. Getoond zijn: het gemiddelde van het genetisch gemodificeerde gewas op een passende schaal (vierkant); de betrouwbaarheidsgrenzen („whiskers”) voor het verschil tussen het genetisch gemodificeerde gewas en de conventionele tegenhanger ervan (de horizontale lijn geeft het betrouwbaarheidsinterval weer); een verticale lijn die geen verschil aangeeft (voor de verschiltoets); en verticale lijnen die de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen aangeven (voor de gelijkwaardigheidtoets). Bij de uitkomsten van de soorten 1, 3 en 5 kan de nulhypothese van geen verschil niet worden verworpen; bij de uitkomsten van de soorten 2, 4, 6 en 7 verschilt het genetisch gemodificeerde gewas van de conventionele tegenhanger ervan. Voor de interpretatie van de gelijkwaardigheid worden de vier categorieën i) tot en met iv) onderscheiden: bij categorie i) wordt de nulhypothese van niet-gelijkwaardigheid verworpen omdat gelijkwaardigheid is aangetoond; bij de categorieën ii), iii) en iv) kan de hypothese van niet-gelijkwaardigheid niet worden verworpen.



A. Voor de verschiltoets wordt elke uitkomst van de grafiek als volgt ingedeeld en moet de volgende conclusie worden getrokken:

- i) uitkomsten van de soorten 1, 3 en 5: de lijn van het betrouwbaarheidsinterval snijdt de lijn van geen verschil. De nulhypothese van geen verschil kan niet worden verworpen en geconcludeerd moet worden dat er onvoldoende bewijs is dat het genetisch gemodificeerde gewas verschilt van de conventionele tegenhanger ervan;
- ii) uitkomsten van de soorten 2, 4, 6 en 7: de lijn van het betrouwbaarheidsinterval snijdt de lijn van geen verschil niet. De nulhypothese van geen verschil moet worden verworpen en geconcludeerd moet worden dat het genetisch gemodificeerde gewas significant verschilt van de conventionele tegenhanger ervan.

B. Voor de gelijkwaardigheidtoets wordt elke uitkomst van de grafiek als volgt ingedeeld en moet de volgende conclusie worden getrokken:

- i) uitkomsten van de soorten 1 en 2 (categorie i) in figuur 1): beide betrouwbaarheidsgrenzen liggen tussen de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen en de nulhypothese van niet-gelijkwaardigheid wordt verworpen. Geconcludeerd moet worden dat het genetisch gemodificeerde gewas gelijkwaardig is met de reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie;
- ii) uitkomsten van de soorten 3 en 4 (categorie ii) in figuur 1): het gemiddelde van het genetisch gemodificeerde gewas ligt tussen de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen, maar de lijn van het betrouwbaarheidsinterval snijdt ten minste een van de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen in de grafiek. De hypothese van niet-gelijkwaardigheid kan niet worden verworpen en geconcludeerd moet worden dat gelijkwaardigheid tussen het genetisch gemodificeerde gewas en de reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie waarschijnlijker is dan een gebrek aan gelijkwaardigheid;
- iii) uitkomsten van de soorten 5 en 6 (categorie iii) in figuur 1): het gemiddelde van het genetisch gemodificeerde gewas ligt buiten de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen, maar de lijn van het betrouwbaarheidsinterval snijdt ten minste een van de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen. De hypothese van niet-gelijkwaardigheid kan niet worden verworpen en geconcludeerd moet worden dat een gebrek aan gelijkwaardigheid tussen het genetisch gemodificeerde gewas en de reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie waarschijnlijker is dan gelijkwaardigheid;

- iv) uitkomsten van soort 7 (categorie iv) in figuur 1): beide betrouwbaarheidsgrenzen liggen buiten de aangepaste gelijkwaardigheidsgrenzen. Geconcludeerd moet worden dat er een gebrek aan gelijkwaardigheid bestaat tussen het genetisch gemodificeerde gewas en de reeks referentievariëteiten zonder genetische modificatie.

Als voor een bepaald eindpunt wordt geconcludeerd dat er een significant verschil en/of gebrek aan gelijkwaardigheid bestaat, wordt een nadere statistische analyse verricht om te beoordelen of er interacties tussen de testmaterialen en de locatie zijn; hiervoor kan een eenvoudige standaardbenadering voor variantieanalyse (Anova) worden gevolgd. Ongeacht de gekozen benadering worden voor elk geanalyseerd eindpunt details gegeven, met inbegrip van: a) de aannamen die aan de analyse ten grondslag liggen, en in voorkomend geval: b) vrijheidsgraden, c) de geschatte restvariantie voor elke bron van variantie, en variantiecomponenten, d) eventuele andere relevante statistische informatie. Deze aanvullende analyses zijn bedoeld als hulpmiddel voor de interpretatie van gevonden significante verschillen en om mogelijke interacties tussen testmaterialen en andere factoren te bestuderen.

Uitvoerigere richtsnoeren voor de toepassing van de voorschriften van dit punt zijn te vinden in het advies van de EFSA over „Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs” ⁽¹⁾.

1.3.3. *Selectie van te analyseren materiaal en verbindingen*

Een analyse van de samenstelling van het plantenmateriaal is cruciaal voor de vergelijking van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder met de conventionele tegenhanger ervan. Bij de selectie van het voor de vergelijkende beoordeling te gebruiken materiaal moet rekening worden gehouden met het gebruik van de genetisch gemodificeerde plant en met de aard van de genetische modificatie. In het geval van herbicidetolerante genetisch gemodificeerde planten moeten drie testmaterialen worden gebruikt: de aan de beoogde herbicide blootgestelde genetisch gemodificeerde plant; de volgens conventionele herbicidebeheersregelingen behandelde conventionele tegenhanger; en de volgens dezelfde conventionele herbicidebeheersregelingen behandelde genetisch gemodificeerde plant. Tenzij behoorlijk wordt gemotiveerd waarom dit niet het geval is, wordt de analyse uitgevoerd op de landbouwgrondstof, aangezien het materiaal gewoonlijk via de landbouwgrondstof in de productie- en verwerkingsketen voor levensmiddelen en diervoeders terechtkomt. Per geval wordt overwogen of een aanvullende analyse van verwerkte producten (zoals levensmiddelen en diervoeders, ingrediënten van levensmiddelen, voedermiddelen, toevoegingsmiddelen voor levensmiddelen en diervoeders of levensmiddelen- en voedermiddelen) moet worden uitgevoerd (zie ook punt 1.3.6). Het geteste materiaal wordt volgens geschikte kwaliteitsnormen bemonsterd, geanalyseerd en geprepareerd.

1.3.4. *Vergelijkende analyse van de samenstelling*

Als aanvulling op de analyse van het niveau van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten (zie punt 1.2.2.3) wordt de analyse van de samenstelling uitgevoerd op een passende reeks verbindingen. De aanvrager geeft in alle gevallen ten minste een analyse van de proximates (waaronder vocht- en totaal asgehalte), belangrijke macro- en micronutriënten, antinutritionele verbindingen, natuurlijke toxinen, reeds vastgestelde allergenen en andere secundaire metabolieten van planten die karakteristiek zijn voor bepaalde gewassoorten, zoals bedoeld in de consensusdocumenten van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) over overwegingen betreffende de samenstelling van nieuwe plantenvariëteiten (hierna „OESO-consensusdocumenten” genoemd) ⁽²⁾. In de analyse worden alle vitamines en mineralen betrokken die in een zodanige hoeveelheid aanwezig zijn dat zij uit voedingsoogpunt significant zijn en/of die uit voedingsoogpunt significante bijdragen aan de voeding leveren bij de hoeveelheden waarin de plant wordt geconsumeerd. De vereiste specifieke analyses hangen af van de onderzochte plantensoort, maar moeten een nadere beoordeling omvatten die relevant is voor het beoogde effect van de genetische modificatie, de onderzochte voedingswaarde en het gebruik van de plant. De aanvrager besteedt bijzondere aandacht aan belangrijke voedingsstoffen zoals eiwitten, koolhydraten, lipiden/vetten, vezels, vitamines en mineralen. Zo wordt bijvoorbeeld voor olierijke planten een vetzuurprofiel gemaakt (van de voornaamste afzonderlijke verzadigde, enkelvoudig onverzadigde en meervoudig onverzadigde vetzuren) en voor planten die als belangrijke eiwitbron worden gebruikt een aminozuurprofiel (van de afzonderlijke eiwitaminozuren en de voornaamste niet-eiwitaminozuren). Bovendien is voor de vegetatieve delen van planten die voor diervoeders worden gebruikt, een analyse van de bestanddelen van de plantencelwand vereist.

De aanvrager verstrekt ook een analyse van de voornaamste toxinen die inherent in de ontvangende plant aanwezig zijn en die, afhankelijk van hun toxische potentie en niveaus, de gezondheid van mensen en dieren kunnen schaden. De concentraties van dergelijke verbindingen worden beoordeeld in het licht van de plantensoort en het voorgestelde gebruik van het levensmiddel of diervoeder. Ook antinutritionele verbindingen, zoals spijsverteringsenzymremmers, en reeds vastgestelde allergenen worden bestudeerd.

De kenmerken van de ingebrachte eigenschap kunnen aanleiding geven tot een nadere analyse van specifieke verbindingen, waaronder metabolieten van mogelijk gewijzigde stofwisselingsroutes. De aanvrager overweegt zo nodig een analyse van andere verbindingen dan belangrijke voedingsstoffen, belangrijke toxinen, antinutriënten en allergenen die in de OESO-consensusdocumenten genoemd worden, en motiveert de selectie van die verbindingen.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(1):1250.

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

1.3.5. *Vergelijkende analyse van landbouwkundige en fenotypische eigenschappen*

De aanvrager geeft een vergelijking tussen de genetisch gemodificeerde plant en de conventionele tegenhanger ervan. Deze vergelijking moet de aanvrager in staat stellen niet-beoogde effecten als gevolg van de genetische modificatie vast te stellen en moet ook betrekking hebben op plantkundige en landbouwkundige eigenschappen, met inbegrip van gangbare teeltparameters (zoals opbrengst, morfologie van de planten, bloeitijd, graaddagen tot rijpheid, duur van de levensvatbaarheid van het stuifmeel, respons op plantenziekteverwekkers en insectenplagen en gevoeligheid voor abiotische stress). De protocollen van deze veldproeven moeten aan de specificaties in punt 1.3.2 beantwoorden.

Wanneer meerdere transformatiestappen door conventionele kruising worden gecombineerd, kunnen ook wijzigingen in de landbouwkundige en fenotypische eigenschappen optreden. De mogelijke verschillen in de landbouwkundige en fenotypische eigenschappen van meerdere transformatiestappen moeten in veldproeven worden beoordeeld. Zo nodig verstrekt de aanvrager aanvullende informatie over de landbouwkundige eigenschappen van de gecombineerde transformatiestappen uit aanvullende veldproeven.

1.3.6. *Effecten van verwerking*

De aanvrager beoordeelt of het waarschijnlijk is dat de toegepaste verwerkings- en/of conserveringstechnieken de eigenschappen van de genetisch gemodificeerde eindproducten kunnen veranderen in vergelijking met de conventionele tegenhangers ervan. De aanvrager geeft een voldoende gedetailleerde beschrijving van de verschillende verwerkingstechnieken, met bijzondere aandacht voor de stappen die tot significante veranderingen in de samenstelling, de kwaliteit of de zuiverheid van het product kunnen leiden.

Genetische modificatie kan gericht zijn op stofwisselingsroutes en resulteren in veranderingen in de concentratie van andere stoffen dan eiwitten of in nieuwe metabolieten (bijvoorbeeld bij levensmiddelen met verbeterde voedingswaarde). De beoordeling van de veiligheid van de genetische modificatie mag voor een verwerkt product afzonderlijk of voor de verwerkte producten en de genetisch gemodificeerde plant samen worden verricht. De aanvrager geeft een wetenschappelijke onderbouwing van de risicobeoordeling van deze producten. Per geval overweegt de aanvrager of aanvullende experimentele gegevens worden ingediend.

Afhankelijk van het product kan het nodig zijn informatie te geven over de samenstelling, de hoeveelheid ongewenste stoffen, de voedingswaarde en het metabolisme, alsook over het beoogde gebruik.

Afhankelijk van de aard van het eiwit of de eiwitten die nieuw tot expressie worden gebracht kan het nodig zijn te beoordelen in welke mate de verwerkingsstappen bijdragen tot de concentratie dan wel tot de eliminatie, denaturatie en/of afbraak van deze eiwitten in het eindproduct.

1.3.7. *Conclusie*

In de conclusie van de vergelijkende analyse wordt het volgende duidelijk vermeld:

- a) of de landbouwkundige en fenotypische eigenschappen van de genetisch gemodificeerde plant, afgezien van de ingebrachte eigenschap(en), verschillen van die van de conventionele tegenhanger en/of gelijkwaardig zijn met de referentievariëteiten, rekening houdend met natuurlijke variatie;
- b) of de samenstellingskenmerken van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder, afgezien van de ingebrachte eigenschap(en), verschillen van die van de conventionele tegenhanger en/of gelijkwaardig zijn met de referentievariëteiten, rekening houdend met natuurlijke variatie;
- c) eigenschappen waarvoor de genetisch gemodificeerde plant of het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder verschilt van de conventionele tegenhanger ervan en/of niet gelijkwaardig is met de referentievariëteiten, rekening houdend met natuurlijke variatie, en waarvoor nader onderzoek noodzakelijk is;
- d) of er, in het geval van combinatie van transformatiestappen door conventionele kruising, aanwijzingen zijn voor interacties tussen de gecombineerde transformatiestappen.

1.4. **Toxicologie**

Het toxicologisch effect van veranderingen op het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel/diervoeder als gevolg van genetische modificatie zoals het inbrengen van nieuwe genen, gen-silencing of overexpressie van een endogeen gen wordt beoordeeld.

Er wordt een toxicologische beoordeling verricht om:

- a) aan te tonen dat het beoogde effect of de beoogde effecten van de genetische modificatie niet schadelijk is/zijn voor de gezondheid van mensen en dieren;

- b) aan te tonen dat de niet-beoogde effecten van de genetische modificatie(s) die op grond van de voorafgaande vergelijkende moleculaire, fenotypische of samenstellingsanalyses zijn vastgesteld of verondersteld, niet schadelijk zijn voor de gezondheid van mensen en dieren.
- c) potentieel schadelijke effecten van nieuwe bestanddelen vast te stellen en het (de) hoogste doseringsniveau(s) te bepalen waarbij geen schadelijke effecten optreden. Uit gegevens die met een passende dierproef zijn verkregen, kan een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) van afzonderlijke verbindingen voor mensen worden afgeleid met behulp van onzekerheids- of veiligheidsfactoren die rekening houden met verschillen tussen de voor de proef gebruikte diersoort en de mens, alsook met individuele variatie tussen mensen;
- d) potentieel schadelijke gevolgen voor het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel/diervoeder vast te stellen en de resterende onzekerheden aan te pakken door middel van de uitvoering van 90-daagse voederingsstudies.

De aanvrager overweegt aan de hand van de uitkomst van de in de punten 1.2 en 1.3 bedoelde moleculaire en vergelijkende analyse, d.i. de vastgestelde verschillen tussen het genetisch gemodificeerde product en de conventionele tegenhanger ervan, met inbegrip van beoogde en niet-beoogde veranderingen, welke toxicologische tests op de nieuwe bestanddelen of op het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel/diervoeder moeten worden uitgevoerd. De aanvrager beoordeelt ook de resultaten van de uitgevoerde toxicologische tests om de noodzaak te overwegen van aanvullende tests op nieuwe bestanddelen of op het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel/diervoeder zoals beschreven in de punten 1.4.4.2 en 1.4.4.3.

De aanvrager houdt rekening met de aanwezigheid van: nieuw tot expressie gebrachte eiwitten; de potentiële aanwezigheid van andere nieuwe bestanddelen; en/of mogelijke veranderingen in het niveau van natuurlijke bestanddelen afgezien van natuurlijke variatie. De specifieke informatievoorschriften en teststrategieën zijn beschreven in de punten 1.4.1 tot en met 1.4.4.

In het geval van aanvragen die onder meer of uitsluitend betrekking hebben op levensmiddelen en diervoeders die met genetisch gemodificeerde planten zijn geproduceerd, worden toxicologische studies betreffende de verwerkte producten verstrekt tenzij de aanvrager een risicobeoordeling van de genetisch gemodificeerde plant (of de relevante delen daarvan) indient waaruit blijkt dat die plant veilig is en er geen aanwijzingen zijn dat het verwerkte genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder verschilt van de conventionele tegenhanger ervan. De aanvrager geeft hiervoor een behoorlijke motivering.

Toxicologische studies ter beoordeling van de risico's voor de gezondheid van mensen en/of dieren moeten elkaar aanvullen. De meeste studies die voor de beoordeling van de veiligheid van het genetisch gemodificeerde levensmiddel vereist zijn, zijn ook geldig voor de beoordeling van het genetisch gemodificeerde diervoeder.

Afgezien van de blootstelling van consumenten en dieren door de inname van het levensmiddel of diervoeder, moet de aanvrager ook melding maken van schadelijke effecten bij individuen die mogelijk het gevolg zijn van blootstelling aan het materiaal van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder in het kader van hun beroepsactiviteiten, bijvoorbeeld in de landbouw of de zaadbewerking. Er moeten passende studies worden verricht om deze aanwijzingen voor potentiële schadelijke effecten nader te karakteriseren.

De aanvrager past internationaal overeengekomen protocollen en testmethoden voor toxiciteitstests toe (zie de tabellen 1 en 2 van punt 1.7). Als deze protocollen worden aangepast of methoden worden toegepast die van de protocollen afwijken, wordt dit in de aanvraag gemotiveerd.

1.4.1. *Testen van nieuw tot expressie gebrachte eiwitten*

De aanvrager verstrekt een evaluatie van alle nieuw tot expressie gebrachte eiwitten. De studies die vereist zijn om de potentiële toxiciteit van een nieuw tot expressie gebracht eiwit te onderzoeken, worden per geval gekozen aan de hand van de beschikbare kennis over de bron, functie of activiteit van het eiwit en de menselijke of dierlijke consumptie in het verleden. Voor eiwitten die in de genetisch gemodificeerde plant tot expressie worden gebracht zijn geen specifieke toxiciteitstests als bedoeld in dit punt vereist wanneer voor zowel de plant als de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten behoorlijk gedocumenteerd is dat het gebruik ervan voor consumptie als levensmiddel en/of diervoeder in het verleden veilig is gebleken. In dat geval verstrekt de aanvrager de nodige informatie met betrekking tot het veilige gebruik van de eiwitten in het verleden.

Wanneer specifieke tests vereist zijn, moet het geteste eiwit gelijkwaardig zijn met het nieuw tot expressie gebrachte eiwit zoals het in de genetisch gemodificeerde plant tot expressie wordt gebracht. Als vanwege een gebrek aan voldoende testmaterialen van de plant een door micro-organismen geproduceerd eiwit wordt gebruikt, moet de structurele, biochemische en functionele gelijkwaardigheid van het microbiële substituaat met het nieuw tot expressie gebrachte planteneiwit worden aangetoond. Om deze gelijkwaardigheid aan te tonen zijn in het bijzonder vergelijkingen van de molecuulmassa, de aminozuursequentie, de posttranslationale modificatie, de immunologische reactiviteit en, in het geval van enzymen, de enzymactiviteit vereist. Als het in de plant tot expressie gebrachte eiwit verschilt van de microbiële substituaat ervan, wordt de significantie van de verschillen voor de veiligheidsstudies beoordeeld.

Om de veiligheid van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten aan te tonen, verstrekt de aanvrager:

- a) een moleculaire en biochemische karakterisering van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit, met bepaling van de primaire structuur, de molecuulmassa (bijvoorbeeld met behulp van massaspectrometrie), studies over posttranslationele modificaties en een beschrijving van de functie ervan. Voor nieuw tot expressie gebrachte enzymen wordt ook informatie gegeven over de enzymatische werking, met inbegrip van de temperatuur en het pH-bereik waarbij de werking optimaal is, de substraatspecificiteit en mogelijke reactieproducten. De potentiële interactie met andere plantenbestanddelen wordt eveneens beoordeeld;
- b) een actuele zoekopdracht betreffende homologie met eiwitten waarvan schadelijke effecten bekend zijn, zoals toxische eiwitten. Ook een zoekopdracht betreffende homologie met eiwitten die een normale metabole of structurele functie vervullen kan waardevolle informatie opleveren. Vermeld moet worden welke databank(en) en methoden voor de zoekopdracht zijn gebruikt;
- c) een beschrijving van de stabiliteit van het eiwit onder relevante verwerkings- en bewaarmstandigheden en de verwachte behandeling van het levensmiddel en diervoeder. De invloeden van temperatuur- en pH-veranderingen worden onderzocht en de potentiële modificatie(s) van de eiwitten (zoals denaturatie) en/of de productie van stabiele eiwitfragmenten door middel van dergelijke behandelingen, worden gekarakteriseerd;
- d) gegevens over de resistentie van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten tegen proteolytische enzymen (zoals pepsine), bijvoorbeeld verkregen met in-vitro-onderzoek door middel van passende genormaliseerde tests. Stabiele afbraakproducten worden gekarakteriseerd en de potentiële schadelijke effecten in verband met de biologische werking van die producten wordt beoordeeld;
- e) een 28-daags oraal toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit aan knaagdieren. Wanneer de uitkomst van het 28-daagse toxiciteitsonderzoek daartoe aanleiding geeft, worden nadere specifieke onderzoeken verstrekt, met inbegrip van een analyse van de immunotoxiciteit.

Voor de risicobeoordeling van de herhaalde consumptie van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder door mensen en dieren hebben tests van de acute toxiciteit van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten van genetisch gemodificeerde planten weinig toegevoegde waarde; dergelijke studies hoeven in het kader van dit punt dan ook niet te worden verstrekt.

Wanneer de genetische modificatie leidt tot expressie van twee of meer eiwitten in de genetisch gemodificeerde plant en op grond van wetenschappelijke kennis wordt vastgesteld dat synergetische of antagonistische interacties van gevaar voor de veiligheid mogelijk zijn, verricht de aanvrager studies met gecombineerde toediening van eiwitten.

1.4.2. *Testen van nieuwe bestanddelen die geen eiwitten zijn*

De aanvrager verstrekt een risicobeoordeling van de gevonden nieuwe bestanddelen die geen eiwitten zijn. Per geval wordt bekeken of deze beoordeling een evaluatie van de toxische potentie van die bestanddelen en van de noodzaak van toxicologische tests, alsook een bepaling van de concentratie ervan in het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder moet omvatten. Om de veiligheid aan te tonen van nieuwe bestanddelen waarvan niet bekend is dat zij in het verleden veilig voor consumptie in levensmiddelen en/of diervoeders zijn gebruikt, verstrekt de aanvrager informatie als beschreven in de „Guidance for submissions for food additive evaluations by the EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food” van 16 augustus 2012 ⁽¹⁾ en in Verordening (EG) nr. 429/2008 van de Commissie van 5 april 2008 tot vaststelling van voorschriften ter uitvoering van Verordening (EG) nr. 1831/2003 wat betreft de opstelling en indiening van aanvragen en de beoordeling van en de verlening van vergunningen voor toevoegingsmiddelen voor diervoeding ⁽²⁾. Hierbij wordt informatie verstrekt over een basisreeks studies betreffende bijvoorbeeld metabolisme/toxicokinetiek, subchronische toxiciteit, genotoxiciteit, chronische toxiciteit, carcinogeniteit en voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit, aangevuld met eventueel noodzakelijke andersoortige studies. Zie tabel 1 van punt 1.7 voor specifieke richtsnoeren voor dierproeven. De protocollen voor genotoxiciteitstests zijn opgenomen in tabel 2 van punt 1.7.

1.4.3. *Informatie over gewijzigde niveaus van bestanddelen van levensmiddelen en diervoeders*

Dit punt is alleen van toepassing wanneer door het beoogde of niet-beoogde effect van de genetische modificatie het niveau van de bestanddelen van levensmiddelen en diervoeders wijzigt in een mate die groter is dan de natuurlijke variatie.

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

⁽²⁾ PB L 133 van 22.5.2008, blz. 1.

Om de veiligheid van de gewijzigde niveaus van de bestanddelen van levensmiddelen en diervoeders, zoals macro- en micronutriënten, antinutriënten, natuurlijke toxinen en andere secundaire metabolieten van planten, aan te tonen, dient de aanvrager een uitvoerige veiligheidsbeoordeling in die gebaseerd is op de kennis van de fysiologische functie en/of toxische eigenschappen van die bestanddelen.

Het hangt van het resultaat van deze risicobeoordeling af of, en in welke mate, de aanvrager, naast de 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren met het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder, aanvullende toxicologische tests over bepaalde bestanddelen van levensmiddelen en diervoeders moet indienen.

1.4.4. Testen van het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder

De aanvrager baseert zijn risicobeoordeling van de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders in eerste instantie op de moleculaire karakterisering, de vergelijkende landbouwkundige, fenotypische en algemene samenstellingsanalyse en de toxicologische evaluatie van de vastgestelde beoogde en niet-beoogde effecten, met inbegrip van een 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren met het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder zoals omschreven in punt 1.4.4.1. Onder de in de punten 1.4.4.2 en 1.4.4.3 beschreven omstandigheden worden aanvullende specifieke toxicologische studies op het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder uitgevoerd.

1.4.4.1. 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren met het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder:

Voor de beoordeling van levensmiddelen en diervoeders die geheel of gedeeltelijk bestaan uit of geproduceerd zijn met genetisch gemodificeerde planten met één transformatiestap of met meerdere transformatiestappen die niet door conventionele kruising van genetisch gemodificeerde planten met één transformatiestap zijn verkregen, verstrekt de aanvrager een 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren met het volledige levensmiddel en diervoeder.

In het geval van meerdere transformatiestappen door conventionele kruising van genetisch gemodificeerde planten met één of meerdere transformatiestappen wordt voor elke gebruikte genetisch gemodificeerde plant met één transformatiestap een 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren met het volledige levensmiddel en diervoeder verstrekt. Wanneer tijdens de beoordeling van i) de stabiliteit van de inserts, ii) de expressie van de inserts en iii) de potentiële synergetische of antagonistische effecten als gevolg van de combinatie van de transformatiestappen aanwijzingen voor potentiële schadelijke effecten worden vastgesteld, wordt een aanvullende 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren met het volledige levensmiddel en diervoeder met de genetisch gemodificeerde plant met de gecombineerde transformatiestappen verstrekt.

Het ontwerp van de toxiciteitsstudie met genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders moet worden uitgevoerd overeenkomstig de „subchronische orale toxiciteitstest: toxiciteitsonderzoek (oraal) op knaagdieren bij herhaalde toediening (90 dagen)” (zie tabel 1) aan de hand van een aangepast protocol. In principe worden ten minste twee testdoses en een negatieve controle gebruikt. De hoogste dosis is de hoogst mogelijke dosis die niet leidt tot onevenwichtigheden in de voeding; de laagste dosis bevat een niveau aan geteste levensmiddelen en/of diervoeders dat altijd meer is dan het te verwachten niveau van inname door mens of dier. Het geanalyseerde genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder moet relevant zijn voor het te consumeren product. In het geval van herbicidetolerante genetisch gemodificeerde planten moet het geteste materiaal afkomstig zijn uit de genetisch gemodificeerde plant die aan de beoogde herbicide is blootgesteld. Indien mogelijk moeten gegevens over natuurlijke variatie van testparameters afgeleid worden van historische achtergrondgegevens, en niet door referentievariëteiten bestaande uit in de handel verkrijgbare levensmiddelen en diervoeders afkomstig van niet genetisch gemodificeerde planten met een geschiedenis van veilig gebruik in de experimenten op te nemen. De statistische analyse moet gericht zijn op het opsporen van mogelijke verschillen tussen het testmateriaal en het bijbehorende controlemateriaal. Hoe groot de steekproef moet zijn om een vooraf vastgesteld, voldoende omvangrijk biologisch relevant effect met een bepaald onderscheidend vermogen en significantieniveau te detecteren, wordt aan de hand van een statistische vermogensanalyse vastgesteld. Meer gedetailleerde richtsnoeren voor het uitvoeren van deze studie zijn te vinden in de richtsnoeren van de EFSA over de uitvoering van 90-daags oraal toxiciteitsonderzoek bij knaagdieren met herhaalde toediening van het volledige levensmiddel of diervoeder⁽¹⁾.

1.4.4.2. Dierproeven in verband met voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Wanneer de overeenkomstig de punten 1.4.1, 1.4.2 en 1.4.3 vereiste informatie over het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder wijst op potentiële voortplantings-, ontwikkelings- of chronische toxiciteit of wanneer de 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren aanwijzingen voor schadelijke effecten oplevert (zoals functionele en/of histologische veranderingen van zenuwweefsels of -organen, van endocriene weefsels of organen, van voortplantingsweefsels of -organen of van immunologische weefsels of organen), worden passende tests verricht. De protocollen voor testen betreffende voortplantings-, ontwikkelings- en chronische toxiciteit (zie tabel 1 van punt 1.7) mogen worden aangepast voor het testen van het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder.

Omdat de 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren alleen voor het opsporen van effecten op het gewicht van het volwassen voortplantingsorgaan en voor histopathologie is ontworpen, maar niet voor het opsporen van andere effecten op de voortplanting of ontwikkeling, moet het volledige levensmiddel en diervoeder na de 90-daagse voederingsstudie bij knaagdieren nader worden getest wanneer gevaren op dit gebied zijn vastgesteld.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2011; 9(12):2438.

1.4.4.3. Andere dierproeven om de veiligheid en eigenschappen van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder te onderzoeken (zie ook de punten 1.6.1 en 1.6.2)

Wanneer de overeenkomstig de punten 1.4.1, 1.4.2 en 1.4.3 vereiste informatie over het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder of de uitkomst van een 90-daagse vervoederingsstudie bij knaagdieren wijzen op schadelijke effecten, worden vervoederingsstudies bij de doelsoorten ingediend. Daarbij moet de nadruk liggen op de veiligheid van de nieuwe bestanddelen (nieuw tot expressie gebrachte eiwitten en andere nieuwe bestanddelen), op de vaststelling en karakterisering van niet-beoogde effecten en op de gevolgen voor de voedingswaarde van beoogde substantiële modificaties van de samenstelling van de genetisch gemodificeerde plant (zie ook punt 1.6).

Dergelijke studies moeten beperkt zijn tot plantenmaterialen die geschikt zijn voor opname in de voeding van die dieren en waarvoor een uit voedingsoogpunt geschikt controledieet bestaat.

1.4.4.4. Interpretatie van relevantie van dierproeven

Relevante effecten die in de dierproeven worden waargenomen, worden beoordeeld om na te gaan of er potentiële gevolgen voor de gezondheid van mensen en dieren zijn en te beoordelen of de effecten relevant zijn voor de veiligheid van de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders. Deze beoordeling kan worden onderbouwd met aanvullende informatie en overwegingen. Daarbij moet aandacht worden besteed aan het feit dat bepaalde effecten specifiek voor het proefdier kunnen zijn en niet van toepassing zijn op mensen, als gevolg van verschillen tussen soorten.

De aanvrager besteedt in het bijzonder aandacht aan dosis-responsrelaties in de veranderde parameters (d.w.z. veranderingen die evenredig toenemen naarmate de dosis wordt verhoogd), aangezien deze een sterke aanwijzing vormen voor een effect van de geteste verbinding. Wanneer alleen bij de hoogste toegepaste dosis een verschil wordt waargenomen, worden andere factoren in aanmerking genomen om te bepalen of er een relatie is met de behandeling. Informatie over de achtergrondvariabiliteit voor een bepaalde parameter mag de aanvrager ontlenen aan gegevens over andere dieren van dezelfde soort of stam uit dezelfde of een andere proef, of aan internationaal geharmoniseerde databanken.

Als bij een dierproef met dieren van beide geslachten alleen bij de dieren van één geslacht veranderingen optreden, kan dit, afhankelijk van de veranderde parameter en het mechanisme dat de verandering kan hebben veroorzaakt, toch een relevante aanwijzing voor een effect zijn. Zo kunnen de dieren van één geslacht gevoeliger zijn dan die van het andere geslacht, of zelfs specifiek gevoelig zijn, voor veranderingen als gevolg van een bepaald bestanddeel, bijvoorbeeld in het geval van endocriene effecten.

De aanvrager moet ook nagaan of er mogelijke correlaties zijn tussen waargenomen veranderingen in afzonderlijke parameters, die de aanwijzing dat een effect is opgetreden versterken. Zo kan leverschade, die in de lever zelf als veranderingen in de histopathologie, macropathologie en orgaangewichten kan worden waargenomen, ook blijken uit veranderde niveaus van bepaalde door de lever uitgescheiden verbindingen, zoals enzymen of bilirubine in serum.

Wat de potentiële oorzaak van een waargenomen effect betreft, moet rekening worden gehouden met de waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband, niet alleen voor de testverbinding, maar ook voor andere factoren die de uitkomsten eveneens kunnen hebben beïnvloed (zoals een afname van het lichaamsgewicht door de inname van minder smakelijke voeding). Een hypothese van een oorzakelijk verband tussen de testverbinding en effecten bij dierproeven kan bijvoorbeeld worden ondersteund met voorspellende gegevens voor plausible effecten afkomstig uit in-vitro- en in-silicoproeven en dosis-responsrelaties die in de dierproef zijn waargenomen.

1.4.5. *Conclusies van de toxicologische beoordeling*

De conclusie van de toxicologische beoordeling geeft aan:

- a) of potentiële schadelijke effecten die in andere delen van de veiligheidsbeoordeling zijn geconstateerd, zijn bevestigd of ontkracht;
- b) of de beschikbare informatie over de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten en andere nieuwe bestanddelen die het gevolg zijn van de genetische modificatie, wijst op potentiële schadelijke effecten, in het bijzonder of, en bij welke doseringsniveaus, in specifieke studies schadelijke effecten zijn waargenomen;
- c) of de informatie over natuurlijke bestanddelen waarvan de niveaus van die in de conventionele tegenhanger afwijken, wijzen op potentiële schadelijke effecten, in het bijzonder of, en bij welke doseringsniveaus, in specifieke studies schadelijke effecten zijn waargenomen;
- d) of, en bij welke doseringsniveaus, in de studies die op het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder zijn uitgevoerd, schadelijke effecten zijn waargenomen.

De aanvrager evalueert het resultaat van de toxicologische beoordeling in het licht van de verwachte inname van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder (zie punt 2).

1.5. Allergene werking

Voedselallergie is een schadelijke reactie op voedsel en vormt een groot volksgezondheidsprobleem. Voedselallergie moet worden onderscheiden van toxische reacties en intolerantie. Allergie is een pathologische afwijking van de immunrespons op een bepaalde stof, die alleen voorkomt bij bepaalde personen wanneer een gecombineerd effect van variaties in het milieu en de genetische predispositie heeft geleid tot allergische sensibilisatie.

Bij allergische personen kunnen minieme hoeveelheden van een levensmiddel dat door het overgrote deel van de bevolking goed wordt verdragen, soms ernstige symptomen veroorzaken en zelfs dodelijk zijn. Niet het allergeen zelf, maar de abnormale reactie van de allergische persoon op het allergeen veroorzaakt het schadelijke gezondheidseffect.

Voedselallergie kan door verschillende immunomechanismen worden veroorzaakt. IgE-gemedieerde voedselallergie is echter de meest voorkomende vorm, veroorzaakt de ernstigste reacties en is de enige vorm die levensbedreigende reacties kan veroorzaken. De risicobeoordeling van de allergene werking van ggo's wordt toegespitst op deze IgE-gemedieerde voedselallergie. Belangrijk is dat voedselallergie uit twee afzonderlijke fasen bestaat: eerst vindt sensibilisatie plaats, waarbij nog geen symptomen optreden maar het vermogen van het immuunsysteem om te reageren sterk toeneemt, gevolgd door de elicitatie (opwekking) waarbij klinische verschijnselen optreden.

Nadat de persoon het allergeen of de allergenen, d.w.z. de sensibiliserende bestanddelen van het levensmiddel of diervoeder, heeft binnengekregen, worden zij in enige mate afgebroken door spijsverteringsenzymen, opgenomen door het darmslijmvlies (kleine hoeveelheden zelfs door het mondslijmvlies) en verwerkt in gespecialiseerde cellen van het immuunsysteem, waarna zij in contact komen met de reactieve immuuncellen die een immunreactie veroorzaken. Sensibilisatie kan ook optreden als het voedselallergeen in contact komt met de huid of wordt geïnhaled.

De meeste bestanddelen die verantwoordelijk zijn voor de allergene werking van levensmiddelen, en ook van stuifmeel, zijn eiwitten. Sommige afbraakproducten van eiwitten, namelijk peptidefragmenten, kunnen de allergene werking van het oorspronkelijke eiwit deels behouden en kunnen bijgevolg ook als allergenen worden beschouwd.

Het specifieke allergierisico van ggo's houdt verband met: i) de blootstelling aan een of meer nieuw tot expressie gebrachte eiwitten die in de eetbare delen van planten of in het stuifmeel aanwezig kunnen zijn; dit punt hangt samen met de biologische bron van het transgen; en ii) wijzigingen in de allergene werking van de volledige plant en de producten ervan, bijvoorbeeld door de overexpressie van natuurlijke endogene allergenen als niet-beoogd effect van de genetische modificatie; dit punt hangt samen met de biologie van de ontvangende plant zelf.

Uitvoerigere richtsnoeren voor de toepassing van de voorschriften van dit punt zijn te vinden in het wetenschappelijke advies van de EFSA over de beoordeling van de allergene werking van genetisch gemodificeerde planten en micro-organismen en daarvan afgeleide levensmiddelen en diervoeders, dat op 30 juni 2010 is vastgesteld ⁽¹⁾.

1.5.1. Beoordeling van de allergene werking van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit

De allergene werking is geen intrinsieke, volledig voorspelbare eigenschap van een bepaald eiwit, maar een biologische werking die ontstaat bij interactie met genetische gepredisponeerde personen. Dit betekent dat de allergene werking afhankelijk is van de genetische diversiteit en variabiliteit bij atopische mensen. De frequentie, ernst en specificiteit van de allergische reacties hangt ook af van geografische en omgevingsfactoren. Vanwege dit gebrek aan volledige voorspelbaarheid moet bij de beoordeling van de allergene werking met verschillende aspecten rekening worden gehouden teneinde voldoende cumulatieve bewijzen te verzamelen om de onzekerheid over het eiwit of de eiwitten in kwestie tot een minimum te beperken.

Bij de bestudering van de structurele en de biologische en fysisch-chemische eigenschappen van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit is het essentieel dat het geteste eiwit qua structuur en werking gelijkwaardig is met het nieuw tot expressie gebrachte eiwit in de genetisch gemodificeerde plant. Studies waarvoor gezuiverde doeleiwitten worden gebruikt die geprepareerd zijn door expressie in organismen als *Escherichia coli* zijn aanvaardbaar, op voorwaarde dat de eigenschappen van het microbiële substituuwiteit identiek zijn met die van het in de plant tot expressie gebrachte eiwit, zodat rekening wordt gehouden met alle posttranslationale modificaties die specifiek in de plant plaatsvinden.

De aanvrager controleert of de bron van het transgen een allergeen is. Als het ingebrachte genetische materiaal afkomstig is van tarwe, rogge, gerst, haver of aanverwante granen, beoordeelt de aanvrager tevens of de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten een rol kunnen spelen in de elicitatie van coeliakie of andere niet-IgE-gemedieerde enteropathieën. Als er transformatiestappen zijn gecombineerd, wordt per geval beoordeeld of de aanvrager een beoordeling van de potentiële verhoogde allergene werking voor mensen en dieren moet verstrekken. Deze potentiële effecten kunnen ontstaan door de additieve, synergetische of antagonistische effecten van de producten.

⁽¹⁾ EFSA Journal 2010; 8(7):1700.

Bij de beoordeling van de mogelijke allergene werking van nieuw tot expressie gebrachte eiwitten volgt de aanvrager een geïntegreerde, per geval vastgestelde aanpak die op bewijskracht berust. Deze aanpak omvat:

- a) een vergelijking van de homologie van de aminozuursequenties tussen het nieuw tot expressie gebrachte eiwit en bekende allergenen

In ieder geval wordt naar sequentiehomologieën en/of structurele gelijkenissen tussen het tot expressie gebrachte eiwit en bekende allergenen gezocht om potentiële IgE-kruisreactiviteit tussen de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten en bekende allergenen op te sporen. De aanvrager ziet erop toe dat de gebruikte databanken kwalitatief en inhoudelijk geavanceerd zijn. Het op aligering gebaseerde criterium van 35 % sequentieovereenkomst met een bekend allergeen in een venster van ten minste 80 aminozuren, wordt als minimumeis beschouwd. Alle in de analyse gebruikte sequentiealigneringsparameters moeten worden verstrekt, met inbegrip van de berekening van het overeenkomstpercentage (percent identity; PID). Het PID wordt berekend over een venster van 80 aminozuren met hiaten, waarbij de ingevoegde hiaten als incongruenties worden behandeld. In sommige gevallen kan, voor de beoordeling van korte peptidefragmenten zoals ORFs, worden gezocht naar sequenties van aaneengesloten identieke of chemisch verwante aminozuurresiduen. Vanwege de gebrekkige gevoeligheid of specificiteit wordt deze zoekopdracht echter niet in de regel gebruikt om potentiële lineaire IgE-bindende epitopen op te sporen;

- b) een specifieke serumscreening

Wanneer er aanwijzingen voor sequentiehomologie of structuurgelijkenissen zijn, berust een belangrijke procedure voor de beoordeling van de mogelijkheid dat blootstelling aan de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten een allergische reactie kan teweegbrengen bij personen die reeds voor kruisreactieve eiwitten zijn gesensibiliseerd, op in-vitrotests waarmee het vermogen van specifiek IgE uit serum van allergische patiënten om het testeiwit of de testeiwitten te binden wordt gemeten. De specificiteit en affiniteit van de menselijke IgE-respons verschilt van persoon tot persoon. In het bijzonder kan de specificiteit van de IgE-antistoffen voor de verschillende allergenen die in een bepaald levensmiddel of een bepaalde bron aanwezig zijn en/of voor de verschillende epitopen die op een bepaald eiwit aanwezig zijn, tussen allergische individuen verschillen. Om de gevoeligheid van de test te optimaliseren, moet individueel serum van goed gekarakteriseerde allergische personen worden gebruikt. De aanvrager verricht in de volgende gevallen een specifieke serumscreening:

- i) als de bron van het ingebrachte gen allergeen wordt geacht, ook als geen sequentiehomologie tussen het nieuw tot expressie gebrachte eiwit en een bekend allergeen is aangetoond, of
- ii) als niet bekend is dat de bron een allergeen is, maar er op basis van sequentiehomologie of structuurgelijkenis wel aanwijzingen voor een relatie tussen het nieuw tot expressie gebrachte eiwit en een bekend allergeen zijn.

Specifieke serumscreening wordt verricht met individueel serum van personen met een bewezen en goed gekarakteriseerde allergie voor de bron of voor het potentiële kruisreactieve allergeen met behulp van geschikte immunochemische tests. IgE-bindingstests (zoals de Radio Enzyme Allergosorbent Assay (RAST), de Enzyme Allergosorbent Assay (EAST), de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) en elektroforese gevolgd door immunoblotting met specifiek IgE-bevattend serum) zijn adequate methoden;

- c) resistentie tegen pepsine en in-vitroverteerbaarheidstests

De stabiliteit tegen vertering door proteolytische enzymen is lange tijd als typerende eigenschap van allergene eiwitten beschouwd. Hoewel is vastgesteld dat er geen absolute correlatie bestaat, is de resistentie van eiwitten tegen afbraak door pepsinen een aanvullend criterium dat in aanmerking moet worden genomen in de beoordeling van de allergene werking op basis van bewijskracht. De pepsineresistentietest wordt gewoonlijk onder tamelijk genormaliseerde omstandigheden verricht, bij lage pH-waarden en hoge pepsine-eiwitverhoudingen. Erkend wordt dat de pepsineresistentietest de fysiologische omstandigheden van de vertering niet reflecteert. De verteerbaarheid van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten bij specifieke segmenten van de populatie, zoals zuigelingen en personen met een verstoorde spijsverteringsfunctie, kan worden beoordeeld door verschillende condities toe te passen in in-vitroverteerbaarheidstests. Omdat het door de nieuw ingebrachte genen gecodeerde eiwit als complexe matrix in het product aanwezig zal zijn, wordt in aanvullende in-vitroverteerbaarheidstests rekening gehouden met het effect van de mogelijke interactie tussen het eiwit en andere bestanddelen van de matrix, alsook met de effecten van de verwerking. Afhankelijk van de uitkomst van de in-vitroverteerbaarheidstest wordt een vergelijking gemaakt van de IgE-binding van de intacte, de door verhitting gedenateerde en de door pepsine verteerde eiwitten, aangezien een gewijzigde verteerbaarheid van invloed kan zijn op de allergene werking van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit;

- d) aanvullende tests

Hoewel er tot nog toe geen aanvullende tests voor regelgevingsdoeleinden zijn gevalideerd die in-vitroassays op basis van cellen of in-vitrotests op diersystemen omvatten, kunnen deze nuttige aanvullende informatie opleveren, bijvoorbeeld over de potentiële nieuwe sensibilisatie door het nieuw tot expressie gebrachte eiwit.

1.5.2. *Beoordeling van de allergene werking van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder*

Wanneer bekend is dat de ontvangende plant een allergeen is, beoordeelt de aanvrager de potentiële verandering in de allergene werking van het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder door het allergene repertoire te vergelijken met dat van de conventionele tegenhanger ervan. In het bijzonder wordt de potentiële overexpressie van natuurlijke endogene allergenen in de genetisch gemodificeerde plant onderzocht.

De aanvrager bepaalt per geval welke aanpak hij volgt, afhankelijk van de informatie die over de mogelijke allergene werking van de ontvangende plant beschikbaar is. Hiervoor worden over het algemeen analytische methoden als proteomische technieken gebruikt, waarbij serum van allergische personen als probe wordt gebruikt. Serum van allergische, klinisch behoorlijk gekarakteriseerde personen, dat als referentiemateriaal voor IgE-bindingstudies dient, kan in kleine aantallen en hoeveelheden beschikbaar zijn. Om het gebruik van menselijk serum tot een minimum te beperken, kan preliminaire belangrijke informatie over de waarschijnlijkheid van een niet-beoogde wijziging van de algemene allergene werking van de genetisch gemodificeerde plant worden verkregen door gebruik te maken van serum van dieren die in proeven in duidelijk omschreven condities zijn gesensibiliseerd en door relevante vastgestelde endogene allergenen in de vergelijkende samenstellingsanalyse te betrekken.

Bovendien verstrekt de aanvrager zo mogelijk informatie over de prevalentie van allergie bij personen die beroepsmatig betrokken zijn bij de teelt van genetisch gemodificeerde planten, daarmee in contact komen of daarbij in de buurt komen.

1.5.3. *Adjuvante werking*

Adjuvanten zijn stoffen die, wanneer zij in combinatie met een antigeen worden toegediend, de immunrespons op het antigeen versterken en daardoor ook de allergische respons kunnen vergroten. Wanneer bekende functionele aspecten van het nieuw tot expressie gebrachte eiwit, of structurele gelijkenis met bekende sterke adjuvanten, op een mogelijke adjuvante werking wijst, beoordeelt de aanvrager de mogelijke rol van deze eiwitten als adjuvanten. NET als bij allergenen, kunnen interacties met andere bestanddelen van de voedselmatrix en/of verwerking een verandering van de structuur en de biobeschikbaarheid van een adjuvant tot gevolg hebben, waardoor ook de biologische werking ervan verandert.

1.5.4. *Conclusie van de beoordeling van de allergene werking*

De conclusie van de beoordeling van de allergene werking geeft aan:

- a) of het waarschijnlijk is dat het nieuwe eiwit of de nieuwe eiwitten een allergene werking hebben;
- b) of het waarschijnlijk is dat het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder een sterkere allergene werking heeft dan de conventionele tegenhanger ervan.

Als een verhoogde allergene werking als gevolg van de genetische modificatie waarschijnlijk wordt geacht, wordt het genetisch gemodificeerde levensmiddel of diervoeder nader gekarakteriseerd in het licht van de verwachte inname ervan (zie punt 2). De aanvrager doet een voorstel voor passende voorwaarden voor het in de handel brengen (zoals monitoring na het in de handel brengen en etikettering).

1.6. **Beoordeling van de voedingswaarde**

1.6.1. *Doelstellingen van de beoordeling van de voedingswaarde*

De aanvrager verstrekt een evaluatie van de voedingswaarde om aan te tonen dat:

- a) de marktintroductie van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder vanuit voedingsoogpunt niet nadelig is voor mensen, respectievelijk dieren. Deze evaluatie omvat de relevantie voor de voeding van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten, van andere nieuwe bestanddelen en van veranderingen in het niveau van levensmiddelen- en diervoederbestanddelen, alsook potentiële veranderingen in de algehele voeding van de consument of het dier;
- b) niet-beoogde effecten van de genetische modificatie die op grond van de voorafgaande moleculaire, fenotypische of samenstellingsanalyses overeenkomstig de punten 1.2 en 1.3 zijn vastgesteld of verondersteld, de voedingswaarde van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder niet hebben aangetast.

Als meerdere transformatiestappen door conventionele kruising zijn gecombineerd, verstrekt de aanvrager een beoordeling van de potentiële veranderingen in de voedingswaarde die het gevolg kunnen zijn van synergetische of antagonistische effecten van de genproducten, met inbegrip van veranderingen in de samenstelling. Dit kan met name van belang zijn als de gecombineerde expressie van de nieuw ingebrachte genen onverwachte effecten op de biochemische reactiepaden heeft.

1.6.2. *Punten die bij de beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders in aanmerking moeten worden genomen*

Bij de beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders wordt aandacht besteed aan:

- a) de samenstelling van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder ten aanzien van de niveaus van voedingsstoffen en antinutriënten (zie de in punt 1.3 beschreven studies betreffende de samenstelling);
- b) de biobeschikbaarheid en biologische doeltreffendheid van voedingsstoffen in het levensmiddel en diervoeder, rekening houdend met de potentiële invloeden van vervoer, opslag en verwachte behandeling van het levensmiddel en diervoeder;
- c) de verwachte voedingsinname van het levensmiddel en diervoeder (zie punt 2) en de daaruit voortvloeiende gevolgen voor de voeding.

Wanneer bij de vergelijkende analyse samenstellingskenmerken van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder zijn vastgesteld die verschillen van die van zijn conventionele tegenhanger en/of niet gelijkwaardig zijn aan die van de referentievariëteiten, wordt de relevantie daarvan voor de voeding op basis van de laatste wetenschappelijke kennis beoordeeld. Als bij die beoordeling wordt geconcludeerd dat het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder uit voedingsoogpunt gelijkwaardig zijn met de conventionele tegenhanger ervan, hoeven geen nadere studies te worden uitgevoerd. Als echter op basis van de beoordeling van de informatie uit de vergelijkende analyse niet kan worden geconcludeerd dat het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder uit voedingsoogpunt gelijkwaardig zijn met de conventionele tegenhanger ervan, worden nadere voedingswaardestudies uitgevoerd. Er worden vergelijkende groeistudies uitgevoerd bij jonge, snel groeiende diersoorten (zoals vleeskuikens als diervorm voor niet-herkauwers; lammeren voor herkauwers; of andere snel groeiende soorten).

1.6.3. *Studies van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde levensmiddelen*

De aanvrager bepaalt de noodzaak en de opzet van voedingswaardestudies aan de hand van de ingebrachte eigenschap(en) en de uitkomst van de vergelijkende analyse en de 90-daagse vervoederingsstudie, voor zover beschikbaar. Aanvullende informatie over de voedingswaarde kan worden verkregen uit vergelijkende groeistudies bij andere diersoorten, zoals vleeskippen, waarin de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde diervoeders is onderzocht. Wanneer voedingswaardestudies worden verricht, worden de conventionele tegenhanger en de eventuele aanvullende comparator(s) in het controledieet of de controlediëten opgenomen. In het geval van herbicidetolerante genetisch gemodificeerde planten moet het geteste materiaal afkomstig zijn uit de genetisch gemodificeerde plant die aan de beoogde herbicide is blootgesteld.

Levensmiddelen die genetisch worden gemodificeerd om in vergelijking met conventionele levensmiddelen aanvullende gezondheidsvoordelen voor de consument te behalen, kunnen gunstig zijn voor specifieke populaties of subpopulaties en tegelijkertijd een risico vormen voor anderen. Wanneer een veranderde biobeschikbaarheid moet worden vastgesteld en een gevaar voor een of meer subpopulaties kan opleveren, moet het niveau van de voedingsstof in het levensmiddel worden bepaald, rekening houdend met alle verschillende vormen van de verbinding. De methoden voor het testen van de biobeschikbaarheid worden per geval gekozen, afhankelijk van de voedingsstof of het andere bestanddeel, het levensmiddel dat deze bestanddelen bevat, alsook de gezondheids- en voedingstoestand en de voedingsgewoonten van de specifieke populatie(s) die het levensmiddel naar verwachting zullen consumeren.

1.6.4. *Studies van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde diervoeders*

De aanvrager bepaalt de noodzaak en de opzet van nadere voedingswaardestudies aan de hand van de ingebrachte eigenschap(en) en de uitkomst van de vergelijkende analyse en de 90-daagse vervoederingsstudie, indien die beschikbaar is. Aanvullende informatie over de voedingswaarde kan worden verkregen uit vergelijkende groeistudies bij andere diersoorten, zoals vleeskuikens, waarin de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde diervoeders is onderzocht. Wanneer voedingswaardestudies worden verricht, worden de conventionele tegenhanger en de eventuele aanvullende comparator(s) in het controledieet of de controlediëten opgenomen.

Bij genetisch gemodificeerd diervoeder met verbeterde voedingskenmerken worden vervoederingsstudies met doeldieren van voedselproducerende soorten uitgevoerd om het effect op het diervoeder te beoordelen. Bij planten die genetisch gemodificeerd zijn om het gehalte en de biobeschikbaarheid van voedingsstoffen te verbeteren, worden vervoederingsstudies met doeldieren van voedselproducerende soorten uitgevoerd om de biobeschikbaarheid van afzonderlijke voedingsstoffen in de genetisch gemodificeerde plant te bepalen ten opzichte van de conventionele tegenhanger ervan. Bij planten die specifiek genetisch gemodificeerd zijn om de dierlijke productie te verbeteren door verhoging van de voedingsstoffendichtheid (bijvoorbeeld een hoger oliegehalte) of van het niveau van een specifieke voedingsstof (bijvoorbeeld een essentieel aminozuur of een vitamine), wordt een geschikt controledieet samengesteld op basis van de conventionele tegenhanger, aangevuld met de specifieke voedingsstof voor zover nodig om de verandering in de genetisch gemodificeerde plant te weerspiegelen. Nevenproducten (zoals meel van oliehoudende zaden) waaruit het ingrediënt waarop de genetische modificatie gericht is, is geëxtraheerd, kunnen worden vergeleken met nevenproducten die met de conventionele tegenhanger zijn geproduceerd.

Vervoederingsstudies bij doelsoorten omspannen hetzij de groei- en/of afmestperiode voor de slacht van mestkippen, -varkens en -runderen, hetzij een groot deel van een lactatiecyclus voor melkkoeien of de legcyclus voor legkippen of -kwartels. Voor diervoeder dat alleen voor aquacultuur is bedoeld, worden groeistudies bij aquatische soorten zoals karpers, zeewolf, zalmvissen of typische herbivoren gekozen.

Zo nodig moeten tests met een verschillende onderzoeksopzet worden ingediend om aan te tonen dat de genetisch gemodificeerde plant waarvan de voedingswaarde is verbeterd de verwachte voedingswaarde heeft. De precieze onderzoeksopzet en de statistische benaderingen van vervoederingsproeven bij voedselproducerende dieren die worden uitgevoerd om de voedingswaarde te onderzoeken van diervoeder dat genetisch is gemodificeerd om de voedingskenmerken te verbeteren, hangt af van de doeldiersoort, het onderzochte soort plantenmerk(en), en de omvang van het verwachte effect. De in de proef gebruikte diëten worden zodanig samengesteld dat de belangrijkste gemeten eindpunten responsief zijn voor een verschil in de kwantiteit en/of beschikbaarheid van de betrokken voedingsstof. De gemeten eindpunten verschillen naargelang de in de studie gebruikte doelsoorten, maar moeten de voedingsinname, het lichaamsgewicht, de dierlijke productie en de biobeschikbaarheid van voedingsstoffen omvatten.

Uitvoerigere richtsnoeren voor de toepassing van de voorschriften van dit punt zijn te vinden in het verslag van de werkgroep voor vervoederingsproeven van het GMO Panel van de EFSA ⁽¹⁾.

1.6.5. Conclusies van de beoordeling van de voedingswaarde

De conclusie van de beoordeling van de voedingswaarde van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders geeft aan of het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder uit voedingsoogpunt gelijkwaardig is met de conventionele tegenhanger ervan, rekening houdend met natuurlijke variaties.

De aanvrager evalueert het resultaat van de beoordeling van de voedingswaarde in het licht van de verwachte inname van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder (zie punt 2).

1.7. Genormaliseerde richtsnoeren voor toxiciteitstests

Voor toxiciteitstests gebruikt de aanvrager internationaal overeengekomen richtsnoeren en de testmethoden die beschreven zijn in Verordening (EG) nr. 440/2008 van de Commissie van 30 mei 2008 houdende vaststelling van testmethoden uit hoofde van Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH) ⁽²⁾ (zie de tabellen 1 en 2). De tabellen 1 en 2 bevatten een niet-uitputtende lijst van gevalideerde testmethoden die zo nodig in een mogelijk aangepaste vorm voor toxicologische tests van ggo's moeten worden toegepast.

De geschiktheid van de testmethoden hangt af van het soort genetisch gemodificeerd levensmiddel en diervoeder, het soort genetische modificatie en de daaruit voortvloeiende beoogde en niet-beoogde modificaties, het beoogde gebruik en de blootstelling of inname, en de beschikbare kennis. Enkele van de tests zijn ontwikkeld voor de beoordeling van risico's op het werk (zie de punten 1.4 en 1.5).

Tabel 1

Niet-uitputtende lijst van gevalideerde testmethoden voor chemische stoffen zoals opgenomen in Verordening (EG) nr. 440/2008, die in een mogelijk aangepaste vorm voor toxicologische tests van ggo's mogen worden gebruikt

Titel	Aanduiding van de methode in deel B van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008
ACUTE DERMAL TOXICITEIT	B.3
SENSIBILISATIE VAN DE HUID	B.6
TOXICITEIT (ORAAL) BIJ HERHAALDE TOEDIENING (28 DAGEN)	B.7
TOXICITEIT (DERMAAL) BIJ HERHAALDE TOEDIENING (28 DAGEN)	B.9
SUBCHRONISCHE ORALE TOXICITEITSTEST: TOXICITEITSONDERZOEK (ORAAL) OP KNAAGDIEREN BIJ HERHAALDE TOEDIENING (90 DAGEN)	B.26
CHRONISCHE TOXICITEITSTEST	B.30

⁽¹⁾ EFSA, verslag van de werkgroep voor vervoederingsproeven van het GMO Panel van de EFSA, 2008. „Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed. The role of animal feeding trials. Food and Chemical Toxicology 46 (2008) S2-S70.”

⁽²⁾ PB L 142 van 31.5.2008, blz. 1.

Titel	Aanduiding van de methode in deel B van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008
CARCINOGENITEITSONDERZOEK	B.32
GECOMBINEERDE CHRONISCHE TOXICITEIT/CARCINOGENITEITSTEST	B.33
REPRODUCTIETOXICITEITSONDERZOEK OVER ÉÉN GENERATIE	B.34
REPRODUCTIETOXICITEITSONDERZOEK OVER TWEE GENERATIES	B.35
TOXICOKINETIEK	B.36
NEUROTOXICITEITSONDERZOEK BIJ KNAAGDIEREN	B.43

Tabel 2

Genotoxiciteitstests zoals opgenomen in Verordening (EG) nr. 440/2008

Titel	Aanduiding van de methode in deel B van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008
MUTAGENITEIT — IN-VIVOTEST OP CHROMOSOOMAFWIJINGEN IN BEENMERGCELLEN VAN ZOOGDIEREN	B.11
MUTAGENITEIT — IN-VIVOMICRONUCLEUSTEST BIJ ERYTROCYTEN VAN ZOOGDIEREN	B.12
MUTAGENITEIT: TERUGMUTATIE TEST MET BACTERIËN	B.13/14
MUTAGENITEITSONDERZOEK EN SCREENING OP CARCINOGENESEGENMUTATIE — SACCHAROMYCES CEREVISIAE	B.15
MITOTISCHE RECOMBINATIE — SACCHAROMYCES CEREVISIAE	B.16
DNA-BESCHADIGING EN HERSTEL — DNA-HERSTELSYNTHESE — ZOOGDIERENCELLEN IN-VITRO	B.18
MUTAGENITEIT — IN-VITROGENMUTATIE TEST MET ZOOGDIERCELLEN	B.17
ZUSTERCHROMATIDEN-UITWISSELINGSTEST IN-VITRO	B.19
ZOOGDIERENCELTRANSFORMATIE TEST IN-VITRO	B.21
TEST OP CHROMOSOOMAFWIJINGEN IN SPERMATOGONIA VAN ZOOGDIEREN	B.23

2. BEOORDELING VAN DE BLOOTSTELLING — VERWACHTE INNAME EN GEBRUIKSFREQUENTIE

Een schatting van de verwachte inname is een essentieel element van de risicobeoordeling van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders en is ook vereist voor de evaluatie van de voedingswaarde. De aanvrager geeft informatie over de beoogde functie, de rol in de voeding en de verwachte gebruikshoeveelheid van de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders in de EU. Daarnaast moet opgave worden gedaan van het verwachte concentratiebereik van nieuw geproduceerde eiwitten of van doelbewust gemodificeerde bestaande planteneiwitten in de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders die in de handel zullen worden gebracht.

De aanvrager maakt een schatting van de verwachte gemiddelde inname en de maximale inname van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder aan de hand van representatieve gegevens over de consumptie van producten die met de overeenkomstige conventionele planten zijn geproduceerd. In plaats van exacte waarden of puntschattingen kan ook met probabilistische methoden een bereik van plausibele waarden worden bepaald. De aanvrager stelt vast voor welke groepen van de populatie van de EU de verwachte blootstelling hoger is en houdt in de risicobeoordeling rekening met deze hogere blootstelling. Als bij de blootstellingsbeoordeling uitgegaan wordt van aannamen, worden deze beschreven. Er wordt gebruikgemaakt van recente methodologische ontwikkelingen en passende consumptiegegevens. Gegevens over ingevoerde en geproduceerde hoeveelheden kunnen aanvullende informatie opleveren voor de beoordeling van de inname.

De aanvrager bepaalt met passende methoden de concentraties van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten, de andere nieuwe bestanddelen en de endogene levensmiddel- en diervoederbestanddelen waarvan de niveaus als gevolg van de genetische modificatie zijn gewijzigd (bijvoorbeeld door veranderingen in de stofwisselingsroutes) in de delen van de genetisch gemodificeerde plant die voor gebruik als levensmiddel of diervoeder zijn bedoeld. Bij de schatting van de verwachte inname van deze bestanddelen wordt rekening gehouden met de invloeden van de verwerking, de opslag en de verwachte behandeling van het levensmiddel en diervoeder, zoals potentiële accumulatie of reductie. Wanneer door de genetische modificatie het niveau van een natuurlijk bestanddeel is gewijzigd of wanneer een nieuw bestanddeel van nature in andere levensmiddelen en diervoeders voorkomt, wordt de verwachte verandering van de totale inname van dit bestanddeel beoordeeld met zowel realistische als meest ongunstige innamescenario's.

De aanvrager verstrekt informatie over de bekende of verwachte inname van analoge genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders door mensen en dieren en over andere wijzen van blootstelling aan de betrokken nieuwe en natuurlijke bestanddelen, met inbegrip van de hoeveelheid, de frequentie en andere factoren die de blootstelling beïnvloeden.

3. RISICOKARAKTERISERING

3.1. Inleiding

De aanvrager baseert zijn risicokarakterisering van genetisch gemodificeerde planten en levensmiddelen en diervoeders op gegevens die afkomstig zijn van de gevarenidentificatie, de gevarenkarakterisering en de beoordeling van de blootstelling of inname. De aanvrager zorgt voor een volledige risicokarakterisering waarin rekening wordt gehouden met alle beschikbare gegevens uit verscheidene analyses, waaronder moleculaire analyse, fenotypische, landbouwkundige en samenstellingsanalyse en tests voor toxiciteit en allergene werking. Als de risicokarakterisering aanwijzingen oplevert die specifieke monitoring na het in de handel brengen van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders noodzakelijk kunnen maken, houdt de aanvrager daar rekening mee.

Bij de uitvoering van zijn risicokarakterisering toont de aanvrager aan dat de gevarenidentificatie en -karakterisering volledig zijn. De aanvrager gaat in op de kwaliteit van bestaande gegevens en informatie. Hierbij wordt duidelijk aangegeven op welke wijze bij de bepaling van de uiteindelijke risicokarakterisering rekening is gehouden met deze informatie.

De aanvrager geeft schattingen van de onzekerheden die aan elke test en aan de verschillende fasen van de risicobeoordeling verbonden zijn. De aanvrager kwantificeert deze onzekerheden zoveel mogelijk. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen onzekerheden die natuurlijke variaties in biologische parameters weerspiegelen (waaronder variaties in de gevoeligheid van populaties) en soortgebonden responsvariatie.

Afhankelijk van het betrokken vraagstuk en de beschikbare gegevens maakt de aanvrager een kwalitatieve en zo mogelijk een kwantitatieve risicokarakterisering. De voorwaarden voor het verwachte risico en de daaraan verbonden onzekerheden moeten zo nauwkeurig mogelijk zijn.

3.2. Vraagstukken die in de risicokarakterisering moeten worden behandeld

Afhankelijk van het soort genetische modificatie verricht de aanvrager zo nodig een geïntegreerde risicobeoordeling van de genetisch gemodificeerde planten overeenkomstig punt 3.1. Deze risicobeoordeling wordt per geval bepaald, afhankelijk van de gemodificeerde plant en het soort genetische modificatie, de teeltwijzen van de genetisch gemodificeerde plant en het gebruik van het genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder. De aanvrager houdt rekening met de verschillende vraagstukken die aan de orde zijn gekomen bij de gevarenidentificatie en -karakterisering en de beoordeling van de blootstelling. Bij de risicokarakterisering beschouwt de aanvrager de gezamenlijke uitkomsten van deze vraagstukken. De lijst van vraagstukken in dit punt is niet uitputtend.

3.2.1. Moleculaire karakterisering

Een evaluatie van de eigenschappen en het eerdere gebruik van de donor en de ontvangende plant vormt een essentieel element voor de beoordeling van de noodzaak van specifieke analyses, zoals de aanwezigheid van specifieke toxinen of allergenen in de ongemodificeerde ontvangende plant die door de genetische modificatie onbedoeld kan worden versterkt.

De aanvrager bespreekt de transformatieprotocollen, strategieën voor moleculaire karakterisering en de specificiteit en gevoeligheid van de toegepaste methoden in relatie tot de beoogde en de mogelijke niet-beoogde inbrenging en expressie van gensequenties.

Als bij de analyse van de sequenties een mogelijk gevaar is geconstateerd, toont de aanvrager aan op welke wijze benaderingen als bio-informatica-analyse, landbouwkundige en samenstellingsanalyse en mogelijk vervoederingsstudies met het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder tot de veiligheidsbeoordeling bijdragen. De waarde van de verkregen resultaten wordt beoordeeld in het licht van de in genomische databanken beschikbare kennis over de structuur en functie van de betrokken gewassoorten of aanverwante soorten.

In geval van genetisch gemodificeerde planten met meerdere transformaties worden de bijkomende risico's beoordeeld die zich kunnen voordoen als gevolg van het gecombineerde effect van de meerdere transformaties.

3.2.2. *Vergelijkende analyse*

Het eerste doel van de vergelijkende analyse is de mogelijke verschillen op te sporen tussen de genetisch gemodificeerde plant en zijn conventionele tegenhanger en, in voorkomend geval, aanvullende comparators. Het tweede doel is om een eventueel gebrek aan gelijkwaardigheid tussen de genetisch gemodificeerde plant en de referentievariëteiten vast te stellen. Deze verschillen en/of dit gebrek aan gelijkwaardigheid moeten worden beoordeeld op hun mogelijke gevolgen voor de voedsel- en voederveiligheid en voor de voedingswaarde, waarbij rekening wordt gehouden met de natuurlijke variatie. Het risico en daaraan verwante onzekerheden moeten zo nauwkeurig mogelijk worden geschat, en er moet rekening mee worden gehouden.

De aanvrager toont aan dat de vergelijkende analyse van de genetisch gemodificeerde plant en de conventionele tegenhanger ervan betreffende de landbouwkundige, morfologische en samenstellingseigenschappen overeenkomstig deze verordening is uitgevoerd. De keuze van de conventionele tegenhanger en aanvullende comparators (voor zover van toepassing) moet worden gemotiveerd.

3.2.3. *Veiligheid van het levensmiddel en diervoeder in relatie tot de inname*

De aanvrager evalueert de gegenereerde gegevens om een schatting te maken van de mogelijke risico's voor de gezondheid van mensen of dieren die op korte en lange termijn verbonden zijn aan de consumptie van de genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders ten aanzien van de expressie van nieuwe eiwitten of metabolieten en significant gewijzigde niveaus van de eiwitten of metabolieten van de oorspronkelijke plant in de genetisch gemodificeerde levensmiddelen of diervoeders. Deze evaluatie omvat een gedegen analyse van de relevantie en beperkingen van elke test, alsook van de informatie als geheel.

De aanvrager beschouwt de reeks niveaus die wordt waargenomen voor de verbindingen waarvan bekend is dat zij in de conventionele tegenhanger en in referentievariëteiten voorkomen. Deze variabiliteit kan het gevolg zijn van verschillen die verband houden met het genotype, de omgeving, of veroorzaakt worden door interacties tussen het genotype en de omgeving. Bovendien kan rekening worden gehouden met de reeks niveaus die wordt waargenomen in een breed spectrum van levensmiddelen en diervoeders die representatief zijn voor de voeding van mensen en dieren, aangezien de consument aan deze niveaus van de specifieke verbinding kan worden blootgesteld.

Als in specifieke studies blijkt dat afzonderlijke bestanddelen en/of het volledige genetisch gemodificeerde levensmiddel en diervoeder schadelijke effecten veroorzaken, wordt informatie verstrekt over de dosis-responsrelaties, drempelwaarden, het vertraagd optreden van schadelijke effecten, risico's voor bepaalde groepen van de populatie en de toepassing van onzekerheidsfactoren bij de extrapolatie van diergegevens naar mensen.

De aanvrager houdt rekening met gegevens over de eigenschappen van de in de genetisch gemodificeerde plant aanwezige nieuwe bestanddelen, met inbegrip van potentiële biologische effecten bij mensen en dieren. Als bekend is dat de verbindingen schadelijke gezondheidseffecten hebben en in specifieke wetgeving maximumniveaus zijn vastgesteld voor de aanwezigheid van deze verbindingen in de plant of de producten ervan, wordt rekening gehouden met deze maximumniveaus. Anders wordt de verwachte inname getoetst aan referentiewaarden voor de aanvaardbare of toelaatbare inname, zoals de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) of de maximaal toelaatbare inname (UL). Wanneer de verbinding veilig in levensmiddelen is geconsumeerd, wordt het niveau dat consumenten via conventionele voeding innemen, als veilig beschouwd.

De aanvrager evalueert de informatie over de effecten van verwerking op de nieuwe verbindingen. De potentiële accumulatie en depletie in levensmiddelen en diervoeders die een onderdeel vormen van de menselijke of dierlijke voeding worden in aanmerking genomen. De aanvrager evalueert ook de relevantie van verschillen als gevolg van chemische reacties waarvan bekend is dat zij onder de verwerkingsomstandigheden plaatsvinden.

Wanneer complexere genetische modificaties worden uitgevoerd, bijvoorbeeld door in één construct verschillende genen over te dragen, retransformatie van reeds bestaande genetisch gemodificeerde lijnen en combinatie van transformatiestappen door conventionele kruising van genetisch gemodificeerde ouderplanten, bespreekt de aanvrager strategieën voor de beoordeling van de eventuele risico's van mogelijke interacties tussen de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten, nieuwe metabolieten en oorspronkelijke plantenbestanddelen. Bij de beoordeling wordt rekening gehouden met alle beschikbare informatie, met inbegrip van het werkingsmechanisme van de nieuw tot expressie gebrachte eiwitten, de moleculaire, landbouwkundige en samenstellingseigenschappen van de genetisch gemodificeerde plant en de uitkomst van toxiciteitsonderzoek bij dieren en gevoederingsstudies in aanmerking worden genomen.

De aanvrager evalueert de gegevens die zijn verzameld om de mogelijke allergene werking van nieuw tot expressie gebrachte eiwitten in genetisch gemodificeerde planten te beoordelen in verband met het inbrengen van nieuwe allergene eiwitten in de voor levensmiddelen en diervoeders gebruikte planten, de mogelijke opwekking van allergische reacties bij gevoelige personen, alsook informatie om aan te tonen dat de genetische modificatie geen onbedoelde veranderingen in de eigenschappen en/of expressieniveaus van endogene allergene eiwitten in het genetisch gemodificeerde levensmiddel teweegbrengt. In het bijzonder wordt de keuze van de testmodellen gemotiveerd in verband met specificiteit, voorspelbaarheid en validatiestatus.

De aanvrager evalueert de methoden die zijn toegepast voor de schattingen van de inname van genetisch gemodificeerde levensmiddelen ten aanzien van de onzekerheden die aan de voorspelling van de inname op lange termijn verbonden zijn. Bijzondere aandacht wordt besteed aan genetisch gemodificeerde planten die bedoeld zijn om de voedingskenmerken van het levensmiddel of diervoeder te wijzigen. Voor die genetisch gemodificeerde producten wordt besproken of monitoring na het in de handel brengen moet worden voorgeschreven als mechanisme om vast te stellen of de totale voedingsinnamepatronen van het genetisch gemodificeerde levensmiddel feitelijk zijn veranderd, in welke mate dit is gebeurd en of het product bekende (bij)werkingen of onverwachte bijwerkingen heeft. Als monitoring na het in de handel brengen nodig wordt geacht, worden de betrouwbaarheid, gevoeligheid en specificiteit van de voorgestelde methoden besproken.

3.3. Resultaat van de risicokarakterisering

Overeenkomstig de artikelen 4 en 16 van Verordening (EG) nr. 1829/2003 waarborgt de aanvrager dat in de definitieve risicokarakterisering duidelijk wordt aangetoond dat:

- a) de genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders geen schadelijke effecten op de gezondheid van mensen en dieren hebben;
- b) de genetisch gemodificeerde levensmiddelen niet zodanig verschillen van de levensmiddelen ter vervanging waarvan zij zijn bedoeld, dat de normale consumptie ervan vanuit voedingsoogpunt voor de consument nadelig zou zijn;
- c) de genetisch gemodificeerde levensmiddelen de consument niet misleiden;
- d) de genetisch gemodificeerde diervoeders de consument niet schaden of misleiden door afbreuk te doen aan de onderscheidende kenmerken van de dierlijke producten;
- e) de genetisch gemodificeerde diervoeders niet zodanig verschillen van de diervoeders ter vervanging waarvan zij zijn bedoeld, dat de normale consumptie ervan vanuit voedingsoogpunt voor de dieren of mensen nadelig zou zijn.

De aanvrager geeft duidelijk aan van welke aannamen bij de risicobeoordeling is uitgegaan om de waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten zich bij een bepaalde populatie voordoen, alsmede van de ernst daarvan, te voorspellen, alsook de aard en de grootte van de onzekerheden die aan de vaststelling van die risico's verbonden zijn.

De aanvrager verstrekt tevens uitvoerige informatie die een onderbouwing vormt voor de opname of niet-opname van een etiketteringsvoorstel in de aanvraag, overeenkomstig artikel 13, lid 2, onder a), artikel 13, lid 3, artikel 25, lid 2, onder c), en artikel 25, lid 3, van Verordening (EG) nr. 1829/2003.

BIJLAGE III

VALIDERING VAN METHODEN VOOR DE DETECTIE, IDENTIFICATIE EN KWANTIFICERING VAN DE TRANSFORMATIESTAP EN VOORSCHRIFTEN VOOR CONTROLEMONSTERS EN GECERTIFICEERD REFERENTIEMATERIAAL

1. INLEIDING

1. Met het oog op de toepassing van artikel 5, lid 3, onder i) en j), en artikel 17, lid 3, onder i) en j), van Verordening (EG) nr. 1829/2003 bevat deze bijlage:
 - a) voorschriften voor de prestatiekenmerken van de ingediende methode(n);
 - b) technische voorschriften voor het soort informatie dat de aanvrager moet indienen om te controleren of aan die voorschriften wordt voldaan;
 - c) monsters van het levensmiddel en diervoeder en bijbehorende controlemonsters;
 - d) gecertificeerd referentiemateriaal.
2. De aanvrager neemt informatie op over de methode zelf en over de wijze waarop hij de methode heeft beproefd.
3. De aanvrager houdt ook rekening met nadere richtsnoeren en informatie over de operationele procedures van het valideringsproces die beschikbaar worden gesteld door het EU-referentielaboratorium (EURL) als bedoeld in artikel 32 van Verordening (EG) nr. 1829/2003, dat wordt bijgestaan door het Europese netwerk van gglaboratoria ⁽¹⁾.

2. DEFINITIES

Voor de toepassing van deze bijlage wordt verstaan onder:

- a) „gecertificeerd referentiemateriaal”: referentiemateriaal als bedoeld in artikel 5, lid 3, onder j), en artikel 17, lid 3, onder j), van Verordening (EG) nr. 1829/2003, dat overeenkomt met elk materiaal of elke stof waarvan de waarden van een of meer eigenschappen gecertificeerd zijn voor het kalibreren of het controleren van de kwaliteit van methoden. Het gaat vergezeld van een certificaat waarin de waarde van de gespecificeerde eigenschap is vermeld, alsook de eraan verbonden onzekerheid en een verklaring van metrologische herleidbaarheid;
- b) „prestatie-eisen voor de methode”: de minimale prestatiecriteria waaraan de methode moet voldoen bij het valideringsonderzoek dat het EURL volgens internationaal aanvaarde technische bepalingen uitvoert.

3. VALIDERING VAN METHODEN

3.1. Informatie over de methode

- A. De methode of methoden moeten betrekking hebben op alle methodologische stappen die nodig zijn om het betrokken levensmiddel- en diervoedermateriaal overeenkomstig artikel 5, lid 3, onder i), en artikel 17, lid 3, onder i), van Verordening (EG) nr. 1829/2003 te analyseren.

Voor bepaalde levensmiddel- en diervoedermaterialen omvatten de methodologische stappen ook de methoden voor DNA-extractie en de daaropvolgende kwantificering in een real-time polymerasekettingreactiesysteem (PCR-systeem). Het gehele proces, van extractie tot PCR-techniek, wordt dan als één methode beschouwd. De aanvrager verstrekt informatie over de volledige methode.

- B. Als er geschikte gevalideerde protocollen, zoals een protocol voor DNA-extractie uit een bepaalde matrix, beschikbaar zijn, mag de aanvrager daarnaar verwijzen voor modules van methoden die in de analyse worden gebruikt.

De aanvrager verstrekt dan experimentele gegevens afkomstig van een zelf uitgevoerde validering waarbij de methodologische module met succes is toegepast voor de vergunningaanvraag.

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

C. De aanvrager toont aan dat de methode of methoden aan de volgende eisen voldoen:

1. de methode of methoden zijn specifiek voor de transformatiestap (hierna „stapspecifiek” genoemd) en zijn dus alleen bruikbaar voor het genetisch gemodificeerd organisme of het op genetische modificatie gebaseerde product in kwestie en niet voor andere reeds toegelaten transformatiestappen; anders kan de methode niet worden toegepast voor ondubbelzinnige detectie/identificatie/kwantificering. Dit wordt aangetoond met een selectie van transgene toegelaten transformatiestappen die niet zijn beoogd en de conventionele tegenhangers ervan. Deze test omvat nauw verwante transformatiestappen;
2. de methode of methoden kunnen worden toegepast op monsters van levensmiddelen of diervoeders, op de controlemonsters en op het gecertificeerde referentiemateriaal;
3. de aanvrager houdt bij de ontwikkeling van de detectiemethode rekening met de volgende documenten:
 - a) Foodstuffs — Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products — General requirements and definitions: ISO 24276;
 - b) Foodstuffs — Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products — Nucleic acid extraction: ISO 21571;
 - c) Foodstuffs — Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products Quantitative nucleic acid based methods: ISO 21570;
 - d) Foodstuffs — Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products, Qualitative nucleic acid based methods: Europese ontwerpnorm ISO 21569;
4. de methode houdt ook rekening met de uitvoerigere voorschriften in de gemeenschappelijke criteria van het EURL en het ENGL voor minimale prestatie-eisen voor analysemethoden voor ggo-tests. Deze criteria maken deel uit van de door het EURL gegeven richtsnoeren.

D. Voor de toepassing van de artikel 5, lid 3, onder i), en artikel 17, lid 3, onder i), van Verordening (EG) nr. 1829/2003 verstrekt de aanvrager de stapspecifieke kwantitatieve detectiemethode(n) van het genetisch gemodificeerde materiaal. De aanvrager bespreekt de geldigheid en de beperkingen van de detectiemethoden voor de verschillende soorten levensmiddelen en diervoeders (de verschillende matrices) die naar verwachting in de handel gebracht zullen worden.

E. De aanvrager geeft een volledige, gedetailleerde beschrijving van de methode.

Daarin komen de volgende punten duidelijk aan de orde:

1. wetenschappelijke grondslag: de aanvrager geeft een overzicht van de principes waarop de werking van de methode berust. In dit overzicht wordt verwezen naar desbetreffende wetenschappelijke publicaties;
2. reikwijdte van de methode: de aanvrager vermeldt de matrix of matrices (bijvoorbeeld verwerkte voedingsmiddelen, grondstoffen), het soort monsters en het procentuele bereik waarop de methode kan worden toegepast;
3. operationele kenmerken van de methode: de voor de methode vereiste apparatuur wordt gespecificeerd, zowel ten aanzien van de analyse zelf als voor de monstervoorbereiding. Ook wordt nadere informatie gegeven over eventuele specifieke aspecten die essentieel zijn voor de toepassing van de methode;
4. protocol: de aanvrager geeft een volledig geoptimaliseerd protocol van de methode. In het protocol worden alle details vermeld die nodig zijn om de methode over te dragen en onafhankelijk toe te passen in andere laboratoria;
5. een voorspellend model (of een soortgelijk hulpmiddel) dat nodig is om de resultaten te interpreteren en conclusies te trekken wordt uitvoerig beschreven. De aanvrager geeft aanwijzingen voor een juiste toepassing van het model;
6. de aanvrager verstrekt kruisingsschema's die voor de productie van genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders zullen worden toegepast en beschrijft de gevolgen daarvan voor de interpretatie van resultaten.

3.2. Informatie over de beproeving van de methode door de aanvrager

- A. De aanvrager verstrekt alle beschikbare en relevante gegevens over de door hem uitgevoerde optimalisatie en beproeving van de methode. Deze gegevens en resultaten worden zo mogelijk en indien dat passend is weergegeven met gebruikmaking van de prestatieparameters als bedoeld in punt 3.1.C.4. De aanvrager verstrekt ook een samenvatting van de uitgevoerde beproeving en de belangrijkste resultaten, alsook alle gegevens met inbegrip van de uitschieters.
- B. De aanvrager zorgt ervoor dat uit de verstrekte informatie blijkt dat de methode geschikt is om naar andere laboratoria te worden overgedragen. Daartoe verstrekt hij de resultaten van de beproeving van de methode door ten minste één laboratorium dat niet het laboratorium is dat de methode heeft ontwikkeld.
- C. De aanvrager verstrekt de volgende informatie over de ontwikkeling en optimalisatie van de methode:
1. geteste primerparen en probe, voor zover toepasselijk, met een motivering van de wijze waarop en de redenen waarom het voorgestelde primerpaar is geselecteerd;
 2. tests van de stabiliteit, die wordt aangetoond door resultaten in te dienen van de beproeving van de methode met verschillende plantenvariëteiten;
 3. de specificiteit, die wordt aangetoond door de volledige sequentie van de insert(s) in een gestandaardiseerde elektronische vorm in te dienen, samen met de baseparen van de flankerende sequenties van de gastheer, om het EURL in staat te stellen de specificiteit van de voorgestelde methode te beoordelen door homologiezoe-kopdrachten in een moleculaire databank uit te voeren;
 4. precisie: de relatieve standaardafwijking van de herhaalbaarheid mag voor de massafractie ten hoogste 25 % bedragen over het volledige dynamische bereik van de methode.
- D. Naast de in de punten A, B en C voorgeschreven informatie verstrekt de aanvrager de volgende informatie over de beproeving:
1. deelnemende laboratoria, duur van de analyse en beschrijving van de onderzoeksopzet, waaronder de bijzonderheden van de aantallen metingen (runs), monsters, duplo's enz.;
 2. beschrijving van de laboratoriummonsters (zoals omvang, kwaliteit, bemonsteringsdatum), positieve en negatieve controles en gebruikte gecertificeerde referentiematerialen, plasmiden en dergelijke;
 3. beschrijving van de aanpak voor het analyseren van de testresultaten en uitschieters;
 4. eventuele specifieke waarnemingen bij de beproeving;
 5. referenties van relevante literatuur of richtsnoeren waarvan gebruik is gemaakt bij de beproeving.

3.3. Monsters van de levensmiddelen en diervoeders en de bijbehorende controlemonsters

Met het oog op de toepassing van artikel 5, lid 3, onder j), en artikel 17, lid 3, onder j), van Verordening (EG) nr. 1829/2003 verstrekt de aanvrager bij de indiening van de in de punten 1, 2 en 3 van deze bijlage voorgeschreven informatie ook monsters van de levensmiddelen en diervoeders en de bijbehorende controlemonsters; het EURL specificeert de voor een specifieke vergunningaanvraag te verstrekken soorten en aantallen monsters.

De bij de controlemonsters gevoegde informatie bevat gegevens over het kweken van de plant die voor de productie van de controlemonsters is gebruikt en over de zygositeit van de insert(s).

De aanvrager kan dezelfde grondstoffen voor de productie van gecertificeerd referentiemateriaal en voor de productie van controlemonsters gebruiken.

4. GECERTIFICEERD REFERENTIEMATERIAAL

Het gecertificeerde referentiemateriaal moet volgens ISO Guide 34 (algemene eisen voor de competentie van referentiemateriaalproducenten) worden geproduceerd door een volgens ISO Guide 34 geaccrediteerde producent.

De aanvrager geeft informatie over de plaats waar toegang tot het gecertificeerde referentiemateriaal kan worden verkregen. Daarbij voegt hij afdoende informatie om aan te tonen dat het gecertificeerde referentiemateriaal gedurende de geldigheidsduur van de vergunning beschikbaar zal blijven. Voor verificatie en de toekenning van waarden wordt een naar behoren gevalideerde methode toegepast (zie ISO/IEC 17025: Algemene eisen voor de bekwaamheid van beproevings- en kalibratielaboratoria).

De onzekerheden worden geschat overeenkomstig de Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) van de ISO.

Die internationaal aanvaarde technische bepalingen voorzien met name in het volgende:

1. Recipiënten voor het genetisch gemodificeerde referentiemateriaal:

- a) de recipiënten voor het genetisch gemodificeerde referentiemateriaal (zoals flessen, flacons en ampullen) moeten volledig afgesloten zijn en mogen niet minder dan de vermelde hoeveelheid materiaal bevatten;
- b) gewaarborgd moet worden dat het genetisch gemodificeerde referentiemateriaal vervangbaar is;
- c) de verpakking moet geschikt zijn voor het beoogde doel;
- d) de etikettering moet goed leesbaar en duidelijk zijn.

2. Homogeniteitstests:

- a) de homogeniteit van de monsters moet voldoende zijn;
- b) onderzocht moet worden of sprake is van homogeniteit tussen verschillende flessen;
- c) in de schatting van de algemene mate van onzekerheid van het referentiemateriaal moet rekening worden gehouden met de mogelijke heterogeniteit tussen verschillende flessen. Deze eis geldt ook als er geen statistisch significante variatie tussen de flessen bestaat. In dat geval moet de methodologische variatie of, indien die groter is, de feitelijk berekende variatie tussen de flessen in aanmerking worden genomen in de algemene onzekerheid.

3. Stabiliteitstests:

- a) de stabiliteit van de monsters moet voldoende zijn;
- b) door middel van passende statistische extrapolatie wordt aangetoond dat de stabiliteit van het genetisch gemodificeerde referentiemateriaal gedurende de houdbaarheidsduur binnen de vermelde onzekerheid valt; de aan dit bewijs verbonden onzekerheid vormt een deel van de geschatte onzekerheid van het referentiemateriaal. De toegekende waarden gelden slechts voor een beperkte tijd en onder voorbehoud van de uitvoering van stabiliteitsmonitoring.

4. Batchtypering:

1. de voor verificatie en certificering gebruikte methoden moeten:

- a) onder deugdelijke metrologische omstandigheden worden uitgevoerd;
- b) van tevoren naar behoren technisch gevalideerd zijn;
- c) qua precisie en juistheid verenigbaar zijn met de beoogde onzekerheid;

2. elke reeks metingen moet:

- a) herleidbaar zijn tot de vermelde referenties, en
- b) zo mogelijk vergezeld gaan van een verklaring over de onzekerheid;

3. de deelnemende laboratoria moeten:

- a) over de vereiste competentie beschikken voor de uitvoering van de taak;

- b) kunnen zorgen voor herleidbaarheid tot de vereiste vermelde referenties;
- c) de onzekerheid van de meting kunnen schatten;
- d) een behoorlijk en passend kwaliteitsborgingssysteem toepassen.

5. Definitieve opslag:

1. om degradatie na de productie van monsters te voorkomen, moeten alle monsters voorafgaand aan de metingen worden bewaard onder de voor de definitieve opslag van het gecertificeerde genetisch gemodificeerde referentiemateriaal geschikte omstandigheden;
2. indien dat niet het geval is, moeten zij rechtstreeks worden vervoerd, waarbij zij zich op ieder moment in bewaaromstandigheden bevinden waarvan is aangetoond dat de toegekende waarden er niet door worden beïnvloed.

6. Opstelling van een certificaat voor gecertificeerd referentiemateriaal:

Er moet een certificaat, aangevuld met een certificeringsrapport, worden opgesteld waarin alle informatie wordt opgenomen die voor de gebruiker van belang en noodzakelijk is.

Het certificaat en het rapport moeten ter beschikking worden gesteld wanneer het genetisch gemodificeerde referentiemateriaal wordt gedistribueerd.

De bij het gecertificeerde referentiemateriaal gevoegde informatie moet gegevens bevatten over het kweken van de plant die voor de productie van het gecertificeerde referentiemateriaal is gebruikt en over de zygositeit van de insert(s).

De gecertificeerde waarde van het ggo-gehalte moet worden aangegeven als massafractie en, indien beschikbaar, als aantal kopieën per haploidegenoomequivalent.

De gecertificeerde waarden (zoals de hoeveelheid van het genetisch gemodificeerde materiaal, uitgedrukt als massafractie) moeten herleidbaar zijn tot de vermelde referenties en vergezeld gaan van een uitgebreide verklaring over de onzekerheid die voor de gehele houdbaarheidsduur van het genetisch gemodificeerde gecertificeerde referentiemateriaal geldt.
