
COMITÉ SCIENTIFIQUE

AVIS

en réponse à la saisine HCB – dossier 2018-151¹

Paris, le 10 janvier 2019

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 23 octobre 2018 par les autorités compétentes françaises (le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier **EFSA-GMO-NL-2018-151** de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié **MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9** à des fins d'importation, transformation, et alimentation humaine et animale.

Ce dossier a été déposé par la société **Dow AgroSciences LLC** auprès des autorités compétentes néerlandaises sur le fondement du **règlement (CE) n° 1829/2003**. Dans le cadre de ce règlement, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Les Etats membres disposent de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation du dossier.

Dans ce contexte, le HCB est invité à proposer des commentaires à destination de l'EFSA au plus tard le 14 janvier 2019.

Le Comité scientifique (CS)² du HCB a examiné le dossier en séance du 19 décembre 2019 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Le présent avis a été adopté par voie électronique le 10 janvier 2019, transmis aux autorités compétentes le 14 janvier 2019 et publié le 16 janvier 2019.

¹ La saisine HCB – dossier 2018-151 est reproduite dans l'Annexe 1.

² Les modalités de l'élaboration de l'avis et la composition du CS sont indiquées dans l'Annexe 2.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	3
1.1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE LA SAISINE	3
1.2. HISTORIQUE DU DOSSIER	5
1.3. PRESENTATION DE LA PLANTE GENETIQUEMENT MODIFIEE.....	6
2. COMMENTAIRES A DESTINATION DE L'EFSA	7
2.1. REMARQUES GENERALES	7
2.2. COMMENTAIRES PAR SECTIONS DEFINIES PAR L'EFSA.....	11
3. BIBLIOGRAPHIE.....	20
ANNEXE 1 : SAISINE	22
ANNEXE 2 : ELABORATION DE L'AVIS.....	23
ANNEXE 3 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS A DESTINATION DE L'EFSA	24

1. Introduction

1.1. Contexte réglementaire de la saisine

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 23 octobre 2018 par les autorités compétentes françaises (le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation) d'une demande d'avis relative à une évaluation du dossier EFSA-GMO-NL-2018-151, portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 à des fins d'importation, transformation, et alimentation humaine animale dans l'Union européenne. Le dossier EFSA-GMO-NL-2018-151 a été déposé par la société Dow AgroSciences LCC auprès des autorités compétentes néerlandaises sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003³ (EC, 2003).

Dans le cadre du règlement (CE) n° 1829/2003, l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées est centralisée par l'EFSA⁴, qui dispose d'un délai de 6 mois, à compter de la date de validation du dossier, pour transmettre son avis à la Commission européenne. En pratique, le décompte de cette période de six mois est suspendu à chaque demande d'information supplémentaire adressée au pétitionnaire.

En parallèle, les Etats membres disposent d'un délai ferme de trois mois pour envoyer leurs commentaires à l'EFSA en contribution à l'évaluation sanitaire et environnementale du dossier. En France, les autorités compétentes saisissent d'une part l'Anses (l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), pour réaliser l'évaluation sanitaire du dossier, et d'autre part le HCB, pour réaliser l'évaluation environnementale associée à un risque de dissémination de l'OGM. En l'absence d'un tel risque (par exemple, dans le cas d'une mise sur le marché de produits dérivés d'OGM comme des tourteaux de soja), seule l'Anses est saisie. La France couvre ainsi les deux pans de l'évaluation réalisée par l'EFSA. Elle transmet en sus les remarques du Comité économique, éthique et social du HCB concernant les aspects socio-économiques du dossier.

Les commentaires des Etats membres, dès réception par l'EFSA, sont transmis d'une part aux experts de trois groupes de travail du panel OGM⁵ de l'EFSA (Analyse moléculaire, Alimentation humaine et animale, Environnement), et d'autre part à l'Etat membre auquel l'EFSA a délégué l'évaluation du risque environnemental. En l'occurrence, la culture étant exclue du champ de demande d'autorisation de ce dossier, l'EFSA a choisi de ne pas déléguer cette évaluation.

Les groupes de travail de l'EFSA examinent les commentaires des Etats membres, les intègrent dans leur analyse des dossiers, et, quand ils le jugent pertinent, les transmettent au pétitionnaire sous forme de questions pour clarification ou demande d'information supplémentaire. Si tous les

³ Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés. (Plus précisément, pour clarifier une confusion inhérente à la traduction française de ce titre, ce règlement concerne les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, ces denrées alimentaires ou aliments pour animaux pouvant consister en des OGM, contenir des OGM, ou être issus d'OGM.): <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003R1829:FR:HTML>.

⁴ EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments, traduction de *European Food Safety Authority*.

⁵ OGM : organisme génétiquement modifié.

commentaires ne sont pas nécessairement transmis au pétitionnaire, ils font tous l'objet d'une réponse spécifique par l'EFSA. Les commentaires de chaque Etat membre, ainsi que les réponses correspondantes de l'EFSA, sont rendus publics, en annexe de l'avis scientifique de l'EFSA à destination de la Commission européenne.

La procédure de transmission des commentaires à l'EFSA est strictement cadrée. Les autorités compétentes des Etats membres sont invitées à poster des commentaires en ligne, en anglais, dans des formulaires distincts pour chaque section des dossiers. Les sections sont basées sur la structure des dossiers établie par le règlement (CE) n° 1829/2003, détaillée par le règlement d'exécution (UE) n° 503-2013⁶ (EU, 2013), et explicitée dans le document d'orientation de l'EFSA relatif à la soumission de dossiers de demande d'autorisation de plantes génétiquement modifiées à des fins alimentaires (EFSA, 2013). Ces commentaires doivent être ciblés sur des demandes spécifiques adressées à l'EFSA, soit pour une demande de clarification ou d'information supplémentaire de la part du pétitionnaire, soit pour la prise en compte de remarques spécifiques dans son évaluation des dossiers et l'élaboration de son avis scientifique.

C'est dans ce cadre que le HCB a été saisi. L'objectif de cet avis du HCB est donc de contribuer à l'évaluation environnementale du dossier par l'EFSA.

En fin d'évaluation, la Commission européenne soumettra au vote des Etats membres un projet de décision concernant l'autorisation de mise sur le marché du maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 dans l'Union européenne, élaboré sur la base de l'avis de l'EFSA. Le HCB pourra à nouveau être saisi par les autorités compétentes françaises pour qu'il puisse réviser son évaluation selon les informations supplémentaires versées au dossier depuis son évaluation initiale. A ce stade ultérieur, le HCB rédigera un avis fournissant un éclairage complet sur le dossier à destination du Gouvernement.

S'agissant ici d'un empilage, le règlement 503/2013 prévoit que pour toute demande d'autorisation d'une plante génétiquement modifiée comportant un empilage de gènes, destinée à l'alimentation humaine et/ou animale et déposée après 2013, « *la demande doit porter sur chaque sous-combinaison qui n'a pas encore été autorisée, quelle qu'en soit l'origine* » (annexe II, point 2.2).

Autrement dit, toutes ces sous-combinaisons doivent suivre la procédure définie par le règlement 1829/2003, qui impose la démonstration que la denrée ou l'aliment GM n'a « *pas d'effets négatifs sur la santé humaine, la santé animale ou l'environnement* » (Article 4 et Article 16 du règlement 1829/2003). Ces sous-combinaisons doivent donc faire l'objet d'une évaluation des risques.

Dans le dossier de demande d'autorisation et selon le règlement 503/2013, le pétitionnaire doit fournir une évaluation des risques présentés par chaque événement de transformation simple ou, faire référence à la ou aux demandes déjà introduites (Article 3, paragraphe 6).

⁶ Règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission du 3 avril 2013 relatif aux demandes d'autorisation de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés introduites en application du règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil et modifiant les règlements de la Commission (CE) n° 641/2004 et (CE) n° 1981/2006 : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:157:0001:0048:FR:PDF>

Pour les empilages d'évènements de transformation, l'évaluation des risques présentés par des denrées alimentaires ou aliments pour animaux doit également comporter une évaluation des aspects suivants :

- a) la stabilité des évènements de transformation;
- b) l'expression des évènements de transformation;
- c) les effets potentiels (synergies ou antagonismes) résultant de la combinaison des évènements de transformation, ces effets faisant l'objet d'une évaluation conforme aux points 1.4 (toxicologie), 1.5 (allergénicité) et 1.6 (évaluation nutritionnelle).

Cependant, si le règlement 1829/2003 requiert « *une évaluation scientifique, du plus haut niveau possible, des risques* » (considérant 9), le règlement 503/2013 stipule bien que la demande doit porter sur chaque combinaison non encore autorisée, mais prévoit aussi que ces sous-combinaisons puissent être autorisées pour l'importation ou la culture sans qu'aucune donnée scientifique ne soit fournie. Mais pour cela, « *le demandeur doit étayer par une motivation scientifique l'inutilité de fournir des données expérimentales à propos des sous-combinaisons concernées. Sinon, « en l'absence de motivation scientifique étayée », le demandeur doit « fournir ces données expérimentales* » (Annexe II, point 2.2).

1.2. Historique du dossier

L'EFSA a reçu le dossier EFSA-GMO-NL-2018-151 des autorités compétentes néerlandaises le 31 mai 2018. L'EFSA a demandé des informations manquantes au pétitionnaire le 10 juillet 2018, qu'elle a reçu le 24 septembre 2018. Après vérification de la conformité réglementaire du dossier, l'EFSA l'a validé le 15 octobre 2018.

Ce dossier concerne une plante contenant un empilage d'évènements de transformation génétique, c'est-à-dire la combinaison de plusieurs évènements dans une même plante, obtenue par croisement classique de plantes génétiquement modifiées contenant un (ou plusieurs) évènement(s) de transformation. Pour un tel dossier, selon le règlement d'exécution (UE) n° 503-2013, le pétitionnaire est tenu de fournir une évaluation des risques présentés par chaque évènement de transformation simple ou faire référence aux demandes déjà effectuées.

Ainsi, la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 nécessite l'évaluation préalable des plantes de maïs MON89034, 1507, MIR162, NK603 et DAS-40278-9. Ces évènements ont déjà été évalués dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché EFSA-GMO-NL-2007-37, EFSA-GMO-RX-001, EFSA-GMO-DE-2010-82, EFSA-GMO-NL-2005-22 et EFSA-GMO-NL-2010-89.

Parmi les 25 sous-combinaisons simples ou complexes pouvant être produites à partir de l'empilage MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9, les trois sous-combinaisons MON89034 x 1507 x NK603 ; MON89034 x NK603 et 1507 x NK603 ont bénéficié d'une évaluation des risques par l'EFSA en 2010 (EFSA-GMO-NL-2009-65), 2009 (EFSA-GMO-NL-2007-38) et 2006 (EFSA-GMO-UK-2004-05), respectivement.

La consultation des Etats membres sur le dossier EFSA-GMO-NL-2018-151 a été ouverte le 15 octobre 2018 pour une période réglementaire de trois mois, jusqu'au 19 janvier 2019.

1.3. Présentation de la plante génétiquement modifiée

Le maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 exprime les transgènes issus de la combinaison des événements de transformation MON89034, 1507, MIR162, NK603 et DAS-40278-9. Il possède les caractères agronomiques associés à l'expression de ces transgènes.

- **Événement MON89034** : Le maïs MON89034 porte le gène chimérique *cry1A.105* comprenant la région codant les domaines I et II de Cry1Ab de *Bacillus thuringiensis* ssp. *kurstaki*, le domaine III de Cry1F de *Bacillus thuringiensis* ssp. *aizawai* ainsi que le domaine C-terminal de Cry1Ac provenant de Bt ssp. *kurstaki*. Ce maïs MON89034 porte également le gène *cry2Ab2* de la souche de *Bacillus thuringiensis* ssp. *kumamotoensis*. Les protéines Cry1A.105 et Cry2Ab2 sont toxiques envers certains lépidoptères ravageurs des cultures.

- **Événement 1507** : Le maïs 1507 porte le gène *cry1F* codant la fraction toxique de la toxine insecticide Cry1F de *Bacillus thuringiensis* ssp. *aizawai*. La protéine Cry1F est toxique envers certains lépidoptères ravageurs des cultures comme la pyrale du maïs (*Ostrinia nubilalis*) ou la sésamie (*Sesamia nonagrioides*). Le gène *pat*, exprimant l'enzyme phosphinothricine acétyl transférase (PAT) de *Streptomyces viridochromogenes*, confère une tolérance au glufosinate d'ammonium.

- **Événement MIR162** : Le maïs MIR162 porte le gène modifié *vip3Aa20* qui est dérivé du gène *vip3Aa1* de *Bacillus thuringiensis* souche AB88. Le gène *vip3Aa20* code une protéine végétale insecticide active contre divers lépidoptères ravageurs tels que *Helicoverpa zea*, *Spodoptera frugiperpa* ou *Pseudaletia unipuncta*. Le maïs MIR162 porte également le gène *pmi* d'*Escherichia coli* qui code pour la phosphomannose isomérase. Ce gène a été utilisé comme marqueur de sélection lors de la transformation initiale.

- **Événement NK603** : Le maïs NK603 exprime le gène *cp4 epsps* provenant de la souche CP4 d'*Agrobacterium tumefaciens*, ainsi qu'un variant de ce gène appelé *cp4 epsps* L214P. Ces deux copies, placées sous le contrôle de deux promoteurs différents, codent une forme de l'enzyme 5-énolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) qui confère une tolérance au glyphosate.

- **Événement DAS-40278-9** : Le maïs DAS-40278-9 est porteur de la séquence, optimisée pour les plantes, du gène *aad1* de *Sphingobium herbicidovorans* codant la protéine aryloxyalcanoate dioxygénase-1 (AAD-1). L'enzyme AAD-1 confère une résistance à l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) et à certains herbicides de la famille chimique des aryloxyphénoxy-propionates (AOPP ou fop).

Le maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 exprime donc :

- les gènes *cry1A.105*, *cry1F*, *cry2Ab2* et *vip3Aa20*, conférant une toxicité vis-à-vis d'un large spectre d'insectes lépidoptères, incluant les principaux ravageurs du maïs ;
- trois gènes de tolérance à des herbicides : le gène *pat* de tolérance à l'herbicide glufosinate, le gène *cp4 epsps* de tolérance au glyphosate et le gène *aad-1* de résistance

- à deux familles chimiques d'herbicides (l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) et certains herbicides à base d'aryloxy-phénoxy-propionates (AOPP ou fop)) ;
- le gène de sélection *pmi*.

La variété de maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 a été obtenue par croisement conventionnel entre les lignées de maïs MON89034, 1507, MIR162, NK603 et DAS-40278-9.

Le pétitionnaire présente dans ce dossier l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires potentiellement associés à l'importation, la transformation et l'utilisation dans l'alimentation humaine et animale du maïs génétiquement modifié MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 dans l'Union européenne. S'agissant d'un empilage, l'évaluation des risques associés devrait se référer à l'évaluation préalable des événements simples et se concentrer sur l'examen de l'intégrité et de la stabilité des événements simples dans l'empilage, et des effets potentiels (synergies ou antagonismes) résultant de la combinaison des événements de transformation au sein d'une même plante, en termes de risques pour l'environnement et la santé, gestion des risques et surveillance.

Le CS du HCB propose d'envoyer les remarques suivantes à l'EFSA concernant les points du dossier identifiés comme critiquables au sujet de l'évaluation des risques environnementaux. Les commentaires concernant l'évaluation des risques sanitaires sont envoyés par l'Anses.

2. Commentaires à destination de l'EFSA

2.1. Remarques générales

Commentaire préliminaire :

Deux instances sont chargées de l'évaluation de ce type de dossier en France : le Haut Conseil des biotechnologies (HCB), saisi par le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation (MAA), et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), saisi par le ministère de l'Economie et des Finances (MEF). De manière complémentaire, les commentaires concernant l'évaluation environnementale du dossier sont envoyés par le HCB via le MAA et les commentaires concernant l'évaluation sanitaire du dossier sont envoyés par l'Anses via le MEF.

Remarques principales :

1. d'ordre général

Comme l'EFSA l'avait fait remarquer au pétitionnaire dans un courrier du 10 juillet 2018, plusieurs incohérences dans la table des matières sont retrouvées : les numéros de pages ne correspondent pas, le titre de la partie 5.3 présente une erreur (cette partie traite des interactions entre la plante génétiquement modifiée et les organismes cibles alors que le titre annonce traiter des interactions avec les organismes **non** cibles qui sont eux traités dans la partie 5.4). Par ailleurs, la structure de la partie 1.3 n'est pas cohérente et ne correspond pas aux lignes directrices de l'EFSA.

De manière plus importante, les données d'expression reportées dans le texte en page 58 pour la protéine Cry2Ab2 dans les grains du maïs MON89034 sont erronées et ne correspondent pas aux données figurant dans le tableau en page 60 et aux données brutes présentées dans l'appendice 151077.B2017.

2. concernant l'analyse génétique et moléculaire

Le CS du HCB signale que les résultats présents dans le dossier démontrent qu'un remaniement d'ampleur non déterminé de l'ADN génomique du maïs a eu lieu au site d'insertion pour l'évènement MIR162. Ces résultats ne sont pas discutés dans le dossier. Le CS du HCB demande au pétitionnaire de mettre à jour les données moléculaires pour l'évènement MIR162 afin de déterminer l'ampleur de ce remaniement et de déterminer si l'insertion de l'évènement MIR162 a altéré des séquences codantes au sein du génome.

3. concernant l'analyse comparative

Le CS du HCB souhaite signaler que selon les lignes directrices de l'EFSA le choix des sites d'études pour la variété MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 aurait dû être argumenté en relation avec les zones de cultures envisagées qui sont, pour certaines, géographiquement différentes et pour lesquelles les conditions climatiques sont très différentes des sites d'essais choisis.

4. concernant l'évaluation des risques pour l'environnement

En ce qui concerne l'évaluation des risques pour l'environnement, le CS du HCB tient à signaler trois points à considérer dans la zone de culture des pays exportateurs :

- À l'exception des toxines Cry1A.105 et Cry1F, cet empilage produit des toxines insecticides qui n'ont pas exactement le même mode d'action et constitue donc une stratégie pertinente pour éviter une apparition trop rapide d'insectes résistants. Cependant, il est pour cela essentiel que ce maïs ne soit pas utilisé dans des régions où sont déjà présents des insectes cibles résistants à au moins 2 des toxines (Cry1A et Cry2A ; Cry1F et Cry2A ; Vip3A et Cry1A ; Vip3A et Cry1F ; Vip3A et Cry2A). Le CS du HCB demande au pétitionnaire si des mesures sont prises afin d'éviter la culture dans les régions où des populations d'insectes résistants ont été mises en évidence.
- Concernant la résistance aux herbicides, une synthèse des préconisations d'utilisation des herbicides, glyphosate, glufosinate, 2,4-D et fop selon le maïs cultivé concernant les évènements simples, doubles ou triple et le maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 doivent également être fournis pour évaluer le risque d'apparition des résistances.
- L'empilage des gènes de résistances à des insectes avec des gènes de résistance à des herbicides pourrait conduire, suite à l'application éventuelle d'herbicides, à des effets environnementaux négatifs sur les organismes non-cibles, soit de manière indirecte, soit directe, dans les pays exportateurs.

Concernant l'évaluation des risques pour l'environnement au sein de l'Union européenne, le CS du HCB souhaite signaler au pétitionnaire que :

- Dans l'hypothèse où une apparition d'insectes résistants à plusieurs insecticides, ou d'une apparition de résistance multiples aux herbicides, dans les zones de cultures de ce maïs génétiquement modifié, ou de ses sous-combinaison, aurait lieu, les insectes ou plantes multi-résistants pourraient être transportés vers l'Europe et rendre inefficace les traitements utilisés en Europe. L'introduction de ce type d'insecte dans les DROM-TOM, zones plus proches géographiquement des zones de culture, est aussi problématique. Il serait donc souhaitable que le pétitionnaire présente un bilan de l'évolution des résistances apparues dans les zones de culture suite à la culture des évènements simples, doubles, ou triple.
- Contrairement à ce qui est indiqué dans le dossier, des populations de plantes apparentées au maïs susceptibles de se croiser avec le maïs ont été observées en Europe. Le CS du HCB souhaiterait une meilleure considération des différentes plantes apparentées au maïs présentes dans l'Union européenne, notamment le téosinte. Ainsi, l'évaluation de l'avantage sélectif potentiel des traits de résistance aux herbicides conférés aux plantes issues d'une dispersion accidentelle (sous forme de repousses ou de populations férales) est incorrecte. Même si, comme argumenté par le pétitionnaire, l'établissement de populations férales dépend en premier lieu de facteurs climatiques, le pétitionnaire n'a pas pris en compte les régions méditerranéennes et ultrapériphériques de l'Union européenne où les conditions climatiques sont plus propices aux repousses de maïs. Par ailleurs et contrairement à ce qu'affirme le pétitionnaire, les transgènes C4-EPSPS et AAD-1, conférant une résistance à trois herbicides largement utilisés en Europe (le glyphosate, le 2,4-D et le quizalofop), sont susceptibles de conférer un avantage sélectif à des plantes issues de dispersion accidentelle en augmentant leur taux de survie en présence de traitements herbicides correspondant. Ces éléments auraient dû être discutés dans le dossier.

Enfin, s'agissant d'une demande d'autorisation d'importation dans l'Union européenne d'un maïs génétiquement modifié présentant un empilage d'évènements, le CS du HCB souligne que le dossier ne présente pas d'évaluation des interactions potentielles des produits des transgènes. Par conséquent, et comme également demandé par l'EFSA, le CS du HCB demande au pétitionnaire, pour le maïs MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 et ses sous-combinaisons non autorisées, une analyse argumentée et bibliographique étudiant ces interactions potentielles, incluant l'étude des interactions directes entre les produits de transgènes, le profil d'expression des transgènes et les produits métaboliques des transgènes.

5. concernant les plans de surveillance post-commercialisation

Bien que le CS du HCB s'accorde sur le fait que le plan de surveillance général post-commercialisation respecte toutes les exigences réglementaires, il demande au pétitionnaire de se rapprocher des différents opérateurs manipulant le maïs MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 et ses sous-combinaisons pour prendre les mesures appropriées afin qu'un

échappement accidentel ne se produise pas ou soit limité. Par ailleurs, le rapport annuel de surveillance devrait informer des volumes des importations réalisées dans chaque Etat-Membre.

Le CS du HCB demande au pétitionnaire de se rapprocher des autorités compétentes en charge de la biosurveillance dans les Etats-Membres, afin d'harmoniser avec elle, et sous leur contrôle, les démarches de surveillance à réaliser afin que les mesures soient définies de manière circonstanciée, en prenant en compte les spécificités du pays d'importation.

Remarques supplémentaires :

- Certains membres du CS du HCB soulignent qu'une étude plus large serait nécessaire concernant les conséquences en Europe de la culture du maïs MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 dans des pays tiers exportateurs, non seulement en termes socioéconomiques, mais également en termes de biodiversité. Ils rappellent que, dans le cadre de la Convention pour la diversité biologique, les pays exportateurs ont des responsabilités internationales sur les espèces menacées. Ils suggèrent que le dossier fasse état des résultats d'une analyse d'impact de la culture sur la biodiversité des pays producteurs exportateurs. De plus, ils demandent une étude supplémentaire pour évaluer l'influence de l'importation de certains produits sur le choix des cultures en Europe, et donc sur la biodiversité résultant de ces choix agrosystémiques.
- En outre, certains membres du CS du HCB demandent que le pétitionnaire indique si ces importations résultent de monocultures, pratiques non durables telles que réalisées actuellement, car elles conduisent à la fois à une dégradation des sols (Gregorich et al., 2001), et à l'apparition d'ennemis des cultures (Altieri and Nichols, 2004). Par ailleurs, la prévalence des résistances à certaines protéines Cry augmente (Tabashnik et al., 2013 ; Tabashnik and Carrière, 2017). Ces conséquences des monocultures pourraient impacter l'agriculture des pays importateurs, européens. Ainsi, les résistances aux protéines Cry sont susceptibles de diffuser des pays exportateurs vers l'Europe. La dégradation des sols des pays exportateurs pourrait induire une pression environnementale sur les sols européens.

Certains membres précisent qu'il importe notamment que le pétitionnaire montre que l'Objectif de Développement Durable⁷ (« Etablir des modes de consommation et de production durable ») est pris en compte.

- Enfin, certains membres du CS du HCB soulèvent la question éthique d'autoriser l'importation dans l'Union européenne d'un produit dont la production dans les pays exportateurs impliquera l'exposition des opérateurs à un produit phytopharmaceutique qui a été retiré du marché français pour des raisons sanitaires.

⁷ Le 1^{er} janvier 2016, les 17 Objectifs de développement durable du Programme de développement durable à l'horizon 2030 (<http://undocs.org/fr/A/RES/70/1>) – adopté par les dirigeants du monde en septembre 2015 lors d'un Sommet historique des Nations Unies – sont entrés en vigueur.

2.2. Commentaires par sections définies par l'EFSA

N.B. : Les titres soulignés correspondent aux sections réglementaires du dossier et aux différents formulaires mis à disposition par l'EFSA pour la collecte de commentaires en ligne. Seules les sections pour lesquelles le HCB transmet des commentaires sont indiquées ici. Chaque commentaire est écrit de manière indépendante. La somme des commentaires n'est pas destinée à constituer un texte en soi.

1. HAZARD IDENTIFICATION AND CHARACTERISATION

1.2. Molecular Characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

1.2.2.2. Information on the sequences actually inserted/deleted or altered

b) Organisation and sequence of the inserted genetic material at each insertion site

Organisation of inserted genetic material from 1507 ~~maize~~ in MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9

Part_II_Technical_Information_cc1, page 51 :

"In comparison with the 1507 single event DNA sequence, the sequence of 1507 derived from the breeding stack contains a G to A single nucleotide polymorphism in the cry1F gene (at position 3848 bp) (160368, 2016)."

160368 2016, page 13 :

"When the sequence of DAS-Ø15Ø7-1 derived from the MON-89Ø34-3 x DAS-Ø15Ø7-1 x SYN-IR162-4 x MON-ØØ6Ø3-6 x DAS-4Ø278-9 maize breeding stack was aligned with the sequence of the DAS-Ø15Ø7-1 single event, one single nucleotide polymorphism (SNP), G>A was present at position 3848 bp (Confidential Attachment 2)".

Le texte principal et l'appendice 160368 2016 ne font mention que d'un changement de base dans le gène *Cry1F*. Deux changements additionnels sont indiqués dans l'appendice PHI-2017-048 2017 : un changement de base G vers C en position 9163 du gène *pat* ainsi qu'un ajout de C dans une région polyC en 1072-1082. Il est demandé au pétitionnaire de mentionner et de discuter ces modifications dans le texte principal.

e) Analyses of flanking regions sequence information for both 5' and 3' flanking regions and bioinformatic analyses on flanking regions and on ORFs

Flanking regions sequence information ~~material~~ from MIR162 ~~maize-NK603~~ in MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9

Les résultats d'alignement présentés dans l'appendice SBB-181-17 2017 montrent que les régions flanquantes 5' et 3' de l'insert MIR162 ne correspondent pas à des régions contigües au sein du génome, elles ne s'alignent pas sur les mêmes clones BAC du chromosome 5. Ce résultat, non discuté dans le dossier, indique pourtant qu'un remaniement de l'ADN génomique du maïs a eu lieu au site d'insertion. L'ampleur de ce remaniement n'étant pas déterminée, en conséquence,

et contrairement à la conclusion du pétitionnaire, il est difficile de conclure que l'insertion de l'évènement MIR162 n'a pas altéré de séquence codante au sein du génome.

1.2.2.3. Information on the expression of the inserted/modified sequence

Part_II_Technical_Information_cc1, page 55 :

"Field trials were conducted in 2015/2016 to determine the protein expression of non-transgenic control and transgenic maize (MON 89034, 1507, MIR162, NK603, DAS-40278-9, and MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize breeding stack) containing the genes for Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, CP4-EPSPS, and AAD-1."

Les plantes transgéniques exprimant les combinaisons intermédiaires n'ont pas été testées dans ces essais, les synergies ou antagonismes pouvant éventuellement être présents dans ces combinaisons intermédiaires ne sont donc pas évalués.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 58 :

"Expression of Cry2Ab2

The Cry2Ab2 protein was expressed (mean expression) in MON 89034 grain at levels ranging from 2.25-3.94 ng/mg dry weight, from 5.16-19.69 ng/mg dry weight in MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize grain when unsprayed and from 4.02-13.27 ng/mg dry weight in MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize grain when sprayed, as shown in Table 11."

Les données d'expression reportées dans le texte en page 58 pour la protéine Cry2Ab2 dans les grains du maïs MON89034 (2.25-3.94 ng/mg) sont erronées et ne correspondent pas aux données figurant dans le tableau en page 60 du document principal et aux données brutes présentées dans l'appendice 151077.B2017 (3.94-20.25 ng/mg).

1.3. Comparative Analysis

1.3.4. Comparative analysis of composition

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

1.3.5. Comparative analysis of agronomic and phenotypic characteristics

Part_II_Technical_Information_cc1, page 78

"Field trials with MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize, a non-transgenic control and reference varieties were conducted in 2015/2016 at eight sites located in Argentina (151077.H, 2017). The test sites are representative of typical agronomic practices and environmental conditions for maize in Argentina."

Le dispositif d'évaluation agronomique correspond aux critères de l'EFSA. Cependant, et selon les lignes directrices de l'EFSA (l'EFSA Panel on Genetically Modified Organisms, 2015 ; page 14), le choix des sites d'études aurait dû être argumenté en relation avec les zones de cultures envisagées pour la variété MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9. En effet, la liste des pays exportateurs à destination de la Commission européenne présentée dans le dossier

dans le tableau 25 en page 123 fait état de plusieurs pays pour lesquelles les zones géographiques et les conditions climatiques sont très différentes des sites d'essais choisis localisés uniquement en Argentine.

1.3.6. Effects of processing

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

1.4. Toxicology

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

1.5. Allergenicity

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

1.6. Nutritional Assessment

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

2. EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE OR EXTENT OF USE

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

4. POST-MARKET MONITORING ON THE GENETICALLY MODIFIED FOOD OR FEED

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

5. ENVIRONMENTAL ASSESSMENT

5.1. Introduction

Comme mentionné dans le règlement 503/2013 et dans la guideline de l'EFSA ERA 2010 (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms, 2010), l'évaluation des risques pour l'environnement d'un empilage doit porter sur la caractérisation (et les conséquences potentielles) :

- **De l'identité des inserts et de leur stabilité**
- **De l'expression des évènements de transformation**
- **Des changements de pratiques culturales**

- **Des interactions potentielles des produits des transgènes** (effets synergiques, additifs ou antagonistes).

Parmi les 25 sous-combinaisons simples ou complexes pouvant être produites à partir de l'empilage MON89034 x 1507 x NK603 x MIR162 x DAS-40278-9, seules les trois sous-combinaisons MON89034 x 1507 x NK603 ; MON89034 x NK603 et 1507 x NK603 ont bénéficié d'une évaluation des risques par l'EFSA en 2010, 2009 et 2006, respectivement. Un argumentaire basé sur le poids de la preuve, s'appuyant sur l'ensemble des analyses réalisées sur le maïs MON89034 x 1507 x NK603 x MIR162 x DAS-40278-9 et les lignées parentales, est utilisé pour extrapoler aux sous-combinaisons, la stabilité génétique et l'absence d'interactions pouvant affecter l'expression des transgènes. Le dossier ne fait par ailleurs pas mention des trois sous-combinaisons déjà évaluées par l'EFSA pour cette partie sur l'évaluation des risques environnementaux.

Le CS du HCB souligne qu'aucune des sous-combinaisons précédemment évaluées n'inclue le transgène *AAD-1*, aucun argumentaire du pétitionnaire ne justifie l'absence de données concernant les sous-combinaisons d'*AAD-1* avec les autres transgènes dans le dossier. De plus, le dossier ne présente pas d'évaluation des interactions potentielles des produits des transgènes.

Par conséquent, et comme également demandé par l'EFSA dans un courrier du 20 novembre 2018, le CS du HCB demande, pour le maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 et ses sous-combinaisons non autorisées, une analyse argumentée et bibliographique étudiant ces interactions potentielles, incluant l'étude des interactions directes entre les produits de transgènes, le profil d'expression des transgènes et les produits métaboliques des transgènes (Steiner et al., 2013).

Le CS du HCB demande également au pétitionnaire de préciser quelles sont les sous-combinaisons qui n'ont pas vocation à être mises sur le marché.

5.3 Specific areas of risks

5.3.1. Persistence and invasiveness including plant-to-plant gene flow

S'agissant d'une demande d'autorisation pour l'importation, la transformation, et l'alimentation humaine et animale, les risques pour l'environnement sont à considérer dans le cas d'une dissémination accidentelle de graines au niveau des ports d'importation ou lors du transport et de la livraison aux usines de transformation, ou via les fèces d'animaux qui auraient consommé les graines.

Concernant l'établissement de populations férales :

[Part_II_Technical_Information_cc1, page 142](#)

"The maize is very domesticated and cannot survive without human intervention."

Le CS du HCB note que les données de la littérature concernant l'observation de repousses ou de plantes férales en Corée (Han et al., 2015 ; Park et al., 2010) ou en Espagne (Palau-delmas et al.,

2009) ne sont pas citées dans le dossier. Il est exact qu'il n'a jamais été observé que ces événements rares conduisent à l'établissement de populations. Cependant le risque d'établissement de plantes à partir de graines dispersées accidentellement mériterait d'être examiné dans le contexte européen et compte-tenu du changement climatique en cours, ainsi que dans le contexte des régions ultrapériphériques de l'Union européenne.

Concernant le flux de gènes plantes à plantes :

Part_II_Technical_Information_cc1, page 142

"There are no sexually compatible wild endogenous relatives of maize in the EU."

Contrairement à ce qui est écrit par le pétitionnaire, des populations de téosintes susceptibles de se croiser avec le maïs, ont été observées en Europe (Espagne et France) (EFSA, 2016 ; Pardo et al., 2016 ; Martinez et al., 2018). Cet élément devrait être cité et pris en compte, et la chaîne d'événements pouvant conduire à une dispersion des transgènes mériterait d'être analysée, même si elle semble peu probable : dispersion accidentelle suivi d'un établissement de plantes parvenant à floraison, et localisées suffisamment proches d'une population de téosinte pour permettre un flux de pollen efficace vers celle-ci.

Concernant l'avantage sélectif conféré aux plantes issues d'une dispersion accidentelle par les traits introduits :

Le CS du HCB s'accorde avec les conclusions du pétitionnaire sur la partie relative aux caractéristiques phénotypiques qui n'apporteraient pas d'avantage sélectif aux plantes issues d'une dispersion accidentelle. Cependant, l'affirmation suivante du pétitionnaire sur l'avantage sélectif potentiel des traits de résistance aux herbicides conférés par les transgènes est inexacte :

Part_II_Technical_Information_cc1, page 144

"The main limiting factors preventing the spread of the crop outside agro-ecosystems are human dependence and frost tolerance; therefore the Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, CP4-EPSPS, and AAD-1 are unlikely to confer selective advantage or disadvantage to the maize".

Même si, comme argumenté par le pétitionnaire, l'établissement de populations férales dépend en premier lieu de facteurs climatiques, le pétitionnaire n'a pas pris en compte les régions méditerranéennes et ultrapériphériques de l'Union européenne où les conditions climatiques sont plus propices aux repousses de maïs. Par ailleurs et contrairement à ce qu'affirme le pétitionnaire, les transgènes C4-EPSPS et AAD-1, conférant une résistance à trois herbicides largement utilisés en Europe (le glyphosate, le 2,4-D et le quizalofop), sont susceptibles de conférer un avantage sélectif à des plantes issues de dispersion accidentelle en augmentant leur taux de survie en présence de traitements herbicides correspondant. Ces éléments auraient dû être discutés dans le dossier.

5.3.2. Plant to micro-organisms gene transfer

Part_II_Technical_Information_cc1, page 149

"The conclusion from this assessment is that it is very unlikely that these genes would become established in the genome of micro-organisms in the environment or human and animal digestive tract and the risk is negligible. In the very unlikely event that such a horizontal gene transfer

would take place, no adverse effects on human and animal health or the environment are expected.”

Le CS du HCB est d'accord avec le pétitionnaire sur les conclusions de cette partie mais souhaite souligner quelques inexactitudes présentes dans le dossier.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 145

“No full-length genes from plants have been detected in the large intestine or in faeces (EFSA, 2009d).”

Le CS du HCB précise que les gènes bactériens introduits dans le maïs génétiquement modifié sont généralement d'une taille plus courte que les gènes eucaryotes. Il n'est pas donc pas impossible que les fragments d'ADN détectés puissent contenir un gène bactérien intact.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 147

“The results of these assessments showed that the newly inserted sequences have no transferring capabilities and no other elements in the inserts suggest that there could be an increase of the probability of homologous recombination.”

Le CS du HCB souligne que les séquences d'origine bactérienne des inserts ont une plus forte probabilité d'être recombinées avec des zones homologues présentes dans les génomes bactériens.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 147

“If HGT did occur, it is unlikely that the transgenes would become established in the genome of micro-organisms as the promoters would result in limited, if any, activity in bacteria.”

Le CS du HCB précise que l'insertion peut être limitée au seul gène sans son promoteur et se localiser en aval d'un promoteur indigène de la bactérie réceptrice, permettant ainsi au gène transféré de s'exprimer.

5.3.3. Interactions between the GM plant and target organisms

Part_II_Technical_Information_cc1, page 151

“The scope of this application covers the import, processing and food and feed use of MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize and sub-combinations in the EU, no deliberate release of viable plant material in the EU environment is expected. Therefore an assessment of the potential resistance development in target organisms resulting from the import, processing and food and feed use MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize or sub-combinations is not relevant for this application (See Section Step 1).”

Le CS du HCB tient à souligner que même si la probabilité de dissémination de ce maïs génétiquement modifié est limitée, ce n'est qu'à condition du respect de procédures spécifiques de gestion et de surveillance destinées à encadrer les conditions de manipulation des graines importées. Il serait donc souhaitable qu'une évaluation des risques soit présentée dans le dossier.

Par ailleurs, et contrairement à ce qui est énoncé par le pétitionnaire, des interactions existent entre protéines Cry et entre protéines Cry et Vip (Wang et al., 2018). Ces interactions peuvent

modifier le niveau d'activité des toxines, voir leur spectre d'activité, bien que cela ne soit pas démontré. Il s'avère donc nécessaire pour le CS du HCB de disposer d'informations sur la nature des interactions entre toxines dans le cas d'empilages, afin d'évaluer les risques liés à d'éventuels effets inattendus.

Concernant le risque d'apparition de résistance pour les organismes cibles :

L'association des gènes *cry1A.105*, *cry2Ab2*, *cry1Fa* et *Vip3Aa19* dans un même maïs constituent un empilage qui permet de conférer une toxicité très efficace vis-à-vis d'un large spectre d'insectes lépidoptères, incluant les principaux ravageurs du maïs (*O. nubilalis*, *S. nonagrioides*, *Helicoverpas spp.*, *S. frugiperda*...). À l'exception des toxines Cry1A.105 et Cry1F, cet empilage produit des toxines insecticides qui n'ont pas exactement le même mode d'action et constitue donc une stratégie pertinente pour éviter une apparition trop rapide d'insectes résistants. Cependant, il est pour cela essentiel que ce maïs ne soit pas utilisé dans des régions où sont déjà présents des insectes cibles résistants à au moins 2 des toxines (Cry1A et Cry2A ; Cry1F et Cry2A ; Vip3A et Cry1A ; Vip3A et Cry1F ; Vip3A et Cry2A). Le CS du HCB demande au pétitionnaire si des mesures sont prises afin d'éviter la culture dans les régions où des populations d'insectes résistants ont été mises en évidence.

Il serait également souhaitable que le pétitionnaire présente un bilan de l'évolution des résistances apparues dans les zones de culture suite à la culture des événements simples, doubles, ou triple. En effet, si des résistances sont apparues, alors l'empilage est inefficace pour protéger contre l'apparition de résistance. La culture de ce maïs risquerait de précipiter l'apparition d'insectes résistants à plusieurs insecticides et pourrait également augmenter le risque d'apparition de résistance croisées aux herbicides. Bien que le maïs MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 n'ait pas vocation à être cultivé en Europe, les insectes multi-résistants pourraient être transportés vers l'Europe et rendre inefficace les traitements utilisés en Europe. L'introduction de ce type d'insecte dans les DROM-TOM, zones plus proches géographiquement des zones de culture, est aussi problématique.

Concernant la résistance aux herbicides, une synthèse des préconisations d'utilisation des herbicides, glyphosate, glufosinate, 2,4-D et fop selon le maïs cultivé concernant les événements simples, doubles ou triple et le maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 doivent également être fournis pour évaluer le risque d'apparition des résistances.

5.3.4. Interactions of the GM plant with non-target organisms (NTOs)

Considérant que la demande concerne l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale d'un organisme génétiquement modifié, l'exposition des organismes non cible peut se faire soit directement, par la consommation par les organismes non-cible de matériel végétal plus ou moins raffiné, soit indirectement, par la consommation de déjections d'animaux ayant consommé du matériel végétal provenant de la plante transformée.

Du fait de la faible probabilité d'installation de populations férales de maïs, le pétitionnaire conclut que l'exposition directe des NTO ne s'applique pas. De même, compte tenu des faibles quantités de protéines retrouvées dans le matériel végétal (Appendice 151077.B 2017), le

pétitionnaire conclut que si du matériel végétal se retrouvait dans l'environnement, soit directement, soit après sa consommation par des animaux, ces protéines seraient rapidement dégradées, limitant ainsi leur libération dans l'environnement.

Le CS du HCB signale cependant qu'une étude d'Oppert et al. (2010) indique que l'espèce de ravageur des stocks *Plodia interpunctella*, présente localement dans toute l'Europe, est sensible à la protéine Cry1F et qu'il existe déjà localement des populations résistantes. Il conviendra donc de s'assurer que l'exposition de ces organismes soit la plus limitée possible afin d'éviter toute nouvelle apparition et propagation de la résistance chez cette espèce dans les pays importateurs. Dans cet objectif, le CS du HCB demande au pétitionnaire si des observations ont été faites sur les stocks, et si des données sont disponibles.

Il est également à noter que le pétitionnaire ne considère pas la possibilité d'interactions entre protéines dans sa réflexion sur les risques pour les NTO.

La littérature scientifique sur les effets combinés de différentes protéines exprimées dans un empilage est très pauvre, voire inexistante et il semble donc très difficile de pouvoir se prononcer sur l'innocuité du matériel végétal issu d'un empilage pour les organismes non cible. Cependant, Bohn et al, (2016), ont montré qu'il pouvait exister des synergies d'effets lorsque certains NTO se trouvaient en présence d'un mélange de protéines Cry (par exemple Cry1Ab et Cry2Aa ; Cry1Ab n'étant pas présente dans l'empilage considéré ici) conduisant à une plus forte réduction de la croissance et de la survie des Daphnies lorsque celles-ci étaient en présence des deux protéines. Des études complémentaires sur les possibles interactions entre les protéines exprimées par MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 semblent donc nécessaires pour pouvoir conclure quant aux risques pour les NTO liés à l'importation de ce maïs.

Enfin, dans les pays exportateurs, l'empilage des gènes de résistances à des insectes avec des gènes de résistance à des herbicides pourrait conduire, suite à l'application éventuelle d'herbicides, à des effets environnementaux négatifs sur les organismes non-cibles, soit de manière indirecte (Dupont et al., 2018), soit directe (Motta et al., 2018).

5.3.5. Impacts of the specific cultivation, management and harvesting techniques

La culture ne faisant pas partie des objectifs de mise sur le marché, aucun changement de pratiques agricoles dans l'Union européenne direct n'est à prévoir dans le cadre de ce dossier. Cependant, les effets indirects associés à l'impact de la culture du maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 dans les pays tiers exportateurs peuvent être considérés. Comme pour toute innovation de sélection variétale, si la mise sur le marché du maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 entraînait un changement significatif de la sole cultivée globalement en maïs, une évaluation des effets indirects associés sur la biodiversité et l'environnement mériterait d'être entreprise dans les pays exportateurs.

5.3.7. Effects on human and animal health

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

6. PMEM

6.3. General surveillance (strategy, method)

Le plan de surveillance générale correspond aux exigences réglementaires de l'UE. Il est recevable en l'état. On demandera au pétitionnaire de se rapprocher des Autorités compétentes en charge de la biosurveillance dans les Etats membres, afin d'harmoniser avec elles, et sous leur contrôle, les démarches de surveillance à réaliser s'il existe un contexte spécifique existant dans un Etat membre.

Une surveillance plus longue que la durée de l'autorisation d'importation et de la période de transformation industrielle ne s'impose pas si l'ensemble des cargaisons importées ont été transformées à cette échéance et qu'un examen des voiries ait été effectué à cette échéance indiquant qu'il n'y a pas eu d'échappement. Toutefois si l'écoulement du stock de graines en circulation dans la filière n'était pas achevé à la fin de l'autorisation, il serait nécessaire alors que le suivi soit prolongé au-delà de la durée de l'autorisation.

Par ailleurs, le rapport annuel devrait informer des volumes des importations réalisées dans chaque Etat membre.

Enfin, et bien que la profession ait l'habitude de travailler pour éviter les incidents liés aux transports et à la transformation des céréales, il serait pertinent de demander au pétitionnaire d'insister auprès des différents opérateurs manipulant le maïs MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 et sous-combinaisons pour que soient prises des mesures appropriées afin qu'un échappement accidentel ne se produise pas ou soit limité : bâchage des camions de transport effectué dans l'espace public, inspections des voies empruntées par les engins de transport entre le lieu d'importation et le lieu de stockage ou de transformation pour d'éventuels traitements mécaniques ou chimiques autres que les herbicides à base de glyphosate ou de glufosinate d'ammonium ou quizalofop.

7. ADDITIONAL INFORMATION RELATED TO THE SAFETY OF THE GENETICALLY MODIFIED FOOD OR FEED

Conformément au décret N°2014-992 du 1er septembre 2014 (Article 6), l'évaluation de cette partie du dossier repose sur l'analyse de l'Anses.

3. Bibliographie

- Altieri, M., & Nicholls, C. (2004) Biodiversity and pest management in agroecosystems. CRC Press.
- Bøhn, T., Rover, C.M. and Semenchuk, P.R. (2016) *Daphnia magna* negatively affected by chronic exposure to purified Cry-toxins, *Food Chem Toxicol.* 91:130-40. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.009.
- Dupont, Y.L., Strandberg, B., Damgaard, C. (2018) Effects of herbicides and nitrogen fertilizer on non-target plant reproduction and indirect effects on pollination in *Tanacetum vulgare* (Asteraceae). *Agriculture, Ecosystems & Environment* 262, 76-82.
- EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (2010). Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal* 2010;8(11):1879, 111 pp. doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1879
- EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (2015). Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants, *EFSA Journal* 2015; 13(6):4128, 44 pp. doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4128
- EFSA (2016) Relevance of new scientific evidence on the occurrence of teosinte in maize fields in Spain and France for previous environmental risk assessment conclusions and risk management recommendations on the cultivation of maize events MON810, Bt11, 1507 and GA21, EFSA supporting publication 2016:EN-1094, 13 pp. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1094>
- Gregorich, E.G., Drury, C.F., Baldock, J.A. (2001) Changes in soil carbon under long-term maize in monoculture and legume-based rotation. *Canadian journal of soil science*, 81(1), 21-31.
- Han S.M., Oh T.K., Uddin M.R., Shinogi Y., Lee B., Kim C.G. and Park K.W (2015) Monitoring the occurrence of genetically modified maize in Korea: A 3-year observations. *Journal of the Faculty of Agriculture Kyushu University*, 60, 285-290.
- Martínez, Y., Cirujeda, A., Gómez M.I. Marí, A.I., Pardo, G. (2018) Bioeconomic model for optimal control of the invasive weed *Zea mays* subsp. (teosinte) in Spain. *Agricultural Systems* 165, 116-127.
- Motta, E.V.S., Raymann, K., Moran, N.A. (2018) Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. *PNAS* 201803880.
- Oppert, B., Ellis, R.T., Babcock, J. (2010) Effects of Cry1F and Cry34Ab1/35Ab1 on storage pests. *Journal of Stored Products Research* 46, 143-148.
- Palau-del-màs, M., Peñas, G., Melé, E., Serra, J., Salvia, J., Pla, M., Nadal, A, Messeguer, J. (2009) Effect of volunteers on maize gene flow. *Transgenic Research* 18: 583-594.
- Pardo, G., Cirujeda, A., Martínez, Y. (2016) Evaluación del impacto económico de una especie invasora en el regadío de Aragón: el teosinte. *Revista Española de Estudios Agrosociales y Pesqueros* 245, 67-96.
- Park K.W., Lee B., Kim C.G., Kim D.Y., Park J.Y., Ko E.M., Jeong S.C., Choi K.H., Yoon W.K., Kim H.M. (2010) Monitoring the occurrence of genetically modified maize at a grain receiving port and along transportation routes in the Republic of Korea. *Food Control* 21(4):456–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.07.006>
- Steiner, H.Y., Halpin, C., Jez, J.M., Kough, J., Parrott, W., Underhill, L., Weber, N., Hannah, L.C. (2013) Editor's Choice: evaluating the potential for adverse interactions within genetically engineered breeding stacks. *Plant Physiol* 161, 1587-1594.
- Tabashnik, B.E., Carrière, Y. (2017) Surge in insect resistance to transgenic crops and prospects for sustainability. *Nature Biotechnology*, 35(10):926-935.

Tabashnik, B.E., Brévault, T., Carrière, Y. (2012) Insect resistance to Bt crops: lessons from the first billion acres. *Nature Biotechnology*, 31(6):510-521.

Wang, Z., Fang, L., Zhou, Z., Pacheco, S., Gómez, I., Song, F., Soberón, M., Zhang, J., Bravo, A. (2018) Specific binding between *Bacillus thuringiensis* Cry9Aa and toxins synergizes their toxicity against Asiatic rice borer (*Chilo suppressalis*). *J. Biol. Chem.* 293: 11447-11458.

Annexe 1 : Saisine



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION

**Direction générale de
l'alimentation**

Service des actions
sanitaires en production
primaire

Sous direction de la
qualité, de la santé et de
la protection des
végétaux

Bureau des semences et
de la protection intégrée
des cultures

251, rue de Vaugirard
75732 Paris cedex 15

Monsieur Jean-Christophe PAGES
Président du Haut conseil des
biotechnologies par intérim
244, boulevard Saint-Germain
75007 PARIS

Paris, le **23 OCT. 2018**

Objet : saisine du Haut conseil des biotechnologies sur un dossier de demande de mise sur le marché d'OGM

Références : saisine HCB – dossier 2018-151

Affaire suivie par : Anne Grevet

tél. : 01 49 55 58 25 fax : 01 49 55 59 49

courriel : anne.grevet@agriculture.gouv.fr

Monsieur le Président,

Dans le cadre du règlement 1829/2003 relatif aux denrées alimentaires et aliments pour animaux génétiquement modifiés, l'évaluation des dossiers de demande de mise sur le marché est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Lorsqu'un dossier est considéré comme valide par l'EFSA, le dossier est mis à disposition des États membres qui disposent de 3 mois pour faire des commentaires.

Le dossier suivant a été déclaré valide par l'EFSA et est soumis à consultation des États membres :

- dossier **EFSA-GMO-NL-2018-151**, concernant la mise sur le marché du maïs MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Les États membres peuvent transmettre leurs commentaires à l'EFSA jusqu'au 19 janvier 2019.

Dans cette perspective, j'ai l'honneur de vous demander, par la présente saisine, de bien vouloir procéder à une évaluation de ce dossier afin de proposer des commentaires à transmettre à l'EFSA au plus tard **le 14 janvier 2019**.

J'appelle votre attention sur le fait que le dossier contient des informations que le pétitionnaire souhaite maintenir confidentielles.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de ma considération distinguée.

Annexe 2 : Elaboration de l'avis

Cet avis a été élaboré par le CS du HCB à partir de la discussion de rapports d'expertise et d'un projet d'avis en séance du 19 décembre 2018⁸ sous la présidence du Dr Jean-Christophe Pagès et la vice-présidence du Dr Claudine Franche et du Dr Pascal Boireau.

Le CS du HCB est un comité pluridisciplinaire composé de personnalités scientifiques nommées par décret au titre de leur spécialité en relation avec les missions du HCB. Par ordre alphabétique des noms de famille, le CS du HCB est composé de :

Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Thierry Brévault, Bruno Chauvel, Cécile Collonnier, Denis Couvet, Elie Dassa, Barbara Demeineix (démissionnaire), Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Valérie Le Corre, François Lefèvre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Jean-Louis Noyer (démissionnaire), Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Tristan Renault, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Bérengère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte⁹.

Le dossier a été examiné par sept experts rapporteurs du CS du HCB sélectionnés pour leurs compétences dans les disciplines requises pour l'analyse du dossier.

Les membres du CS du HCB remplissent annuellement une déclaration publique d'intérêts. Ils sont également interrogés sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts avant l'examen de chaque dossier. Ayant participé à l'élaboration de l'avis de l'EFSA en tant que membre du panel OGM de l'EFSA, Philippe Guerche n'a contribué ni à l'analyse de ce dossier, ni à l'élaboration de cet avis. Aucun membre du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêts qui auraient pu interférer avec l'élaboration de cet avis.

⁸ Membres du CS présents et représentés lors de la discussion du projet d'avis en séance du 19 décembre 2017 : Frederique Angevin, Claude Bagnis, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Cecile Collonnier, Hubert de Verneuil, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joel Guillemain, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Valerie Le Corre, Francois Lefevre, Didier Lereclus, Remi Maximilien, Didier Negre, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pages, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Tristan Renault, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Berengere Troadec, Bernard Vaissiere, Jean-Luc Vilotte.

⁹ Composition du CS en vigueur suite au décret de nomination des membres du HCB du 30 décembre 2014, à la loi du 2 décembre 2015, et à l'arrêté du 10 avril 2017 portant nomination des membres du HCB.

Annexe 3 : Commentaires traduits en anglais à destination de l'EFSA

Cette annexe est une compilation des commentaires du HCB sur le dossier EFSA-GMO-NL-2018-151 traduits en anglais à destination de l'EFSA, prêts à être postés en ligne de manière indépendante par section dans les formulaires du site de l'EFSA.

A3.1 *General comments*

Preliminary remark

Two assessment bodies are responsible for studying this type of application in France: the High Council for Biotechnology (HCB), receiving referrals from the French Ministry of Food and Agriculture (MAA), and the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), receiving referrals from the French Ministry for the Economy and Finance (MEF). Comments on an application's environmental risk assessment are sent by HCB through MAA, and comments on its health risk assessment are sent by Anses through MEF. The two sets of comments are complementary.

Main comments

1. General

As EFSA pointed out to the applicant in a letter dated 10 July 2018, a number of inconsistencies were found in the table of contents: the page numbers did not match, the title of Section 5.3 contained an error (this section concerns interactions between the genetically modified plant and target organisms, whereas the title states that it concerns interactions with **non**-target organisms, which are dealt with in Section 5.4). Furthermore, the structure of Section 1.3 is not coherent and not in keeping with EFSA guidance.

More importantly, the data for Cry2Ab2 protein expression in MON89034 maize grain reported on page 58 of the main text are wrong and do not match the data given in the table on page 60 of the main text and the raw data provided in Appendix 151077.B2017.

2. Regarding the genetic and molecular analysis

The HCB Scientific Committee notes that the results given in the application show that a rearrangement of maize genomic DNA has occurred at the insertion site of event MIR162 but the extent of this rearrangement has not been determined. These results are not discussed in the application. The HCB Scientific Committee requests the applicant to update the molecular data for event MIR162 in order to determine the scale of this rearrangement and whether insertion of event MIR162 has disrupted the coding sequence in the genome.

3. Regarding the comparative analysis

The HCB Scientific Committee wishes to point out that according to EFSA guidance the choice of trial sites for the MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 variety should have been justified on the basis of the areas where it was intended to be grown, some of which are geographically different and where the climatic conditions differ considerably from the trial sites chosen.

4. Regarding the environmental risk assessment

Regarding the environmental risk assessment, the HCB Scientific Committee wishes to raise three points to be considered in the cultivation area in exporting countries:

- Apart from the Cry1A.105 and Cry1F toxins, this stack produces insecticidal toxins that do not have exactly the same mode of action and thus offers a good strategy for avoiding too rapid an appearance of resistant insects. However, for this reason it is vital that this maize should not be used in areas where there are already target insects resistant to at least two of the toxins (Cry1A and Cry2A; Cry1F and Cry2A; Vip3A and Cry1A; Vip3A and Cry1F; or Vip3A and Cry2A). The HCB Scientific Committee asks the applicant whether steps have been taken to avoid cultivation in areas where populations of resistant insects have been identified.
- Regarding herbicide resistance, a summary of recommendations for use of glyphosate, glufosinate, 2,4-D and fop herbicides – depending on the maize grown – for single, double or triple events and for MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize must also be provided in order to assess the risk of onset of resistance.
- Stacking of insect-resistance genes with herbicide-resistance genes in exporting countries might result in adverse environmental effects on non-target organisms after any herbicide application, either indirectly or directly, in exporting countries.

Regarding the EU environmental risk assessment, the HCB Scientific Committee wishes to draw the applicant's attention to the following:

- If insects resistant to more than one insecticide or if multi-resistance to herbicides were to appear in the areas of cultivation of this genetically modified maize or its subcombinations, multi-resistant insects or plants could be carried to Europe, rendering the treatments in use there ineffective. Introduction of such insects in French overseas departments, regions and territories – areas that are geographically closer to the areas of cultivation – is also problematic. The applicant should therefore provide a review of resistance evolution in areas of cultivation after growing of single, double or triple events.
- Despite what is stated in the application, populations of plants related to maize and able to cross with it have been found in Europe. The HCB Scientific Committee would like better consideration of the different plants related to maize that are present in the European Union, particularly teosinte. Thus the assessment of the potential selective advantage conferred by herbicide resistance traits on plants resulting from accidental release (in the form of volunteers or feral populations) is wrong. Even though, as the applicant points out, establishment of feral populations depends primarily on climate factors, the applicant has not taken into account the Mediterranean regions and the outermost regions of the European Union where climate conditions are more conducive to maize volunteers. Furthermore, despite what is stated by the applicant, the CP4-EPSPS and AAD-1 transgenes, conferring resistance to three herbicides widely used in Europe (glyphosate, 2,4-D and quizalofop), could confer a selective advantage on plants resulting from accidental release by increasing their survival rate if treated with these herbicides. These factors should have been discussed in the application.

Lastly, since this is an application for import into the European Union of a genetically modified maize with a stacked event, the HCB Scientific Committee notes that the application provides no assessment of potential transgene product interactions. Consequently, and also as requested by EFSA, the HCB Scientific Committee is asking the applicant for a detailed analysis and literature review for MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize and its unauthorised

subcombinations that will study these potential interactions, including direct transgene product interactions, transgene expression patterns and metabolic products of the transgenes.

5. Regarding post-market monitoring plans

Although the HCB Scientific Committee agrees that the general surveillance plan meets all regulatory requirements, it asks the applicant to contact the various operators handling MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize and its subcombinations in order to take appropriate steps to prevent or limit accidental escape. Furthermore, the annual monitoring report should provide information on the volumes imported into each Member State.

The HCB Scientific Committee asks the applicant to contact the competent authorities in charge of biomonitoring in Member States to agree a standard approach, under their supervision, to the monitoring measures required in order to determine such measures in detail taking account of the import country's specific features.

Additional comments

- Some members of the HCB Scientific Committee have emphasised that a broader study of the consequences for Europe of cultivation of MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize in exporting third-countries is required, not only in socio-economic terms but also concerning biodiversity. They point out that, under the Convention on Biological Diversity, exporting countries have international responsibilities with regard to threatened species. They suggest that the application should mention the results of an assessment of the crop's biodiversity impact in producing and exporting countries. In addition, they request a further study to assess how import of certain products would influence selection of crops in Europe and therefore the biodiversity resulting from these agrosystem choices.
- In addition, some members of the HCB Scientific Committee are asking the applicant to specify whether these imports are the result of monoculture, an unsustainable practice in its present form, since it leads to both soil deterioration (Gregorich et al., 2001) and the emergence of crop pests (Altieri and Nichols, 2004). Moreover, resistance to some Cry proteins is becoming more prevalent (Tabashnik et al., 2013; Tabashnik and Carrière, 2017). These consequences of monoculture could have an impact on agriculture in European importing countries. Thus resistance to Cry proteins is likely to spread to Europe from exporting countries. Soil deterioration in exporting countries could result in environmental pressure on European soils.

Some members note that it is important for the applicant to show that Sustainable Development Goal 12 ('Ensure sustainable consumption and production patterns') has been taken into account¹⁰.

- Lastly, some members of the HCB Scientific Committee have raised the ethical issue of authorising import into the European Union of a commodity whose production in the exporting countries will entail operators' exposure to a plant protection product that has been withdrawn from the French market on health grounds.

¹⁰ The seventeen Sustainable Development Goals of the 2030 Agenda for Sustainable Development (<http://undocs.org/en/A/RES/70/1>) – adopted by world leaders at a historic United Nations summit in September 2015 – have now come into effect.

Altieri, M., & Nicholls, C. (2004). Biodiversity and pest management in agroecosystems. CRC Press.

Gregorich, E. G., Drury, C. F., & Baldock, J. A. (2001). Changes in soil carbon under long-term maize in monoculture and legume-based rotation. Canadian journal of soil science, 81(1), 21-31.

Tabashnik, B. E., Brévault, T., & Carrière, Y. (2013). Insect resistance to Bt crops: lessons from the first billion acres. Nature biotechnology, 31(6), 510.

Tabashnik B.E., Carrière Y. (2017). Surge in insect resistance to transgenic crops and prospects for sustainability. Nat Biotechnol. 2017 Oct 11;35(10):926-935. <https://doi.org/10.1038/nbt.3974>.

A3.2 Comments per section

1. HAZARD IDENTIFICATION AND CHARACTERISATION

1.2. Molecular Characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

1.2.2.2. Information on the sequences actually inserted/deleted or altered

b) Organisation and sequence of the inserted genetic material at each insertion site

Organisation of inserted genetic material from 1507 maize in MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9

Part_II_Technical_Information_cc1, page 51:

'In comparison with the 1507 single event DNA sequence, the sequence of 1507 derived from the breeding stack contains a G to A single nucleotide polymorphism in the cry1F gene (at position 3848 bp) (160368, 2016).'

160368 2016, page 13:

'When the sequence of DAS-Ø15Ø7-1 derived from the MON-89Ø34-3 x DAS-Ø15Ø7-1 x SYN-IR162-4 x MON-ØØ6Ø3-6 x DAS-4Ø278-9 maize breeding stack was aligned with the sequence of the DAS-Ø15Ø7-1 single event, one single nucleotide polymorphism (SNP), G>A was present at position 3848 bp (Confidential Attachment 2).'

The main text and Appendix 160368 2016 mention only one change of base in the *Cry1F* gene. Two additional changes are shown in Appendix PHI-2017-048 2017: a G to C base change at position 9163 of the *pat* gene, and the addition of a C in the polyC region at 1072-1082. The applicant is requested to mention and discuss these changes in the main text.

e) Analyses of flanking regions sequence information for both 5' and 3' flanking regions and bioinformatic analyses on flanking regions and on ORFs

Flanking regions sequence information material from MIR162 maize ~~NK603~~ in MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9

The alignment results in Appendix SBB-181-17 2017 show that the 5' and 3' regions flanking the MIR162 insert do not match adjacent regions in the genome and are not aligned with the same BAC clones of chromosome 5. Yet this result – not discussed in the application – indicates that a realignment of maize genomic DNA has occurred at the insertion site. Since the extent of this realignment has not been determined, it is therefore hard to infer, despite the applicant's conclusion, that insertion of event MIR162 has not disrupted the coding sequence in the genome.

1.2.2.3. Information on the expression of the inserted/modified sequence

Part_II_Technical_Information_cc1, page 55:

'Field trials were conducted in 2015/2016 to determine the protein expression of non-transgenic control and transgenic maize (MON 89034, 1507, MIR162, NK603, DAS-40278-9, and MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize breeding stack) containing the genes for Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, CP4-EPSPS, and AAD-1.'

The transgenic plants expressing the intermediate combinations were not tested in these trials, and the possible synergies or antagonisms in these combinations were therefore not assessed.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 58:

'Expression of Cry2Ab2

The Cry2Ab2 protein was expressed (mean expression) in MON 89034 grain at levels ranging from 2.25-3.94 ng/mg dry weight, from 5.16-19.69 ng/mg dry weight in MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize grain when unsprayed and from 4.02-13.27 ng/mg dry weight in MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize grain when sprayed, as shown in Table 11.'

The data for Cry2Ab2 protein expression in MON89034 maize grain (2.25-3.94 ng/mg) reported on page 58 of the main text are wrong and do not match the figures given in the table on page 60 of the main text and the raw data provided in Appendix 151077.B2017 (3.94-20.25 ng/mg).

1.3. Comparative Analysis

1.3.4. Comparative analysis of composition

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

1.3.5. Comparative analysis of agronomic and phenotypic characteristics

Part_II_Technical_Information_cc1, page 78:

'Field trials with MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize, a non-transgenic control and reference varieties were conducted in 2015/2016 at eight sites located in Argentina (151077.H, 2017). The test sites are representative of typical agronomic practices and environmental conditions for maize in Argentina.'

The design of the agronomic assessment meets EFSA requirements. However, according to EFSA guidance (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms, 2015, p. 14), the choice of trial sites should have been justified on the basis of the areas where it was intended to grow the MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 variety. The list of countries exporting to the European Union shown in Table 25 of the application (p. 123) includes some that have geographical areas and climatic conditions very different from the trial sites chosen located only in Argentina.

EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (2015). Guidance on the agronomic and phenotypic characterisation of genetically modified plants, EFSA Journal 2015; 13(6):4128, 44 pp. doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4128

1.3.6. Effects of processing

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

1.4. Toxicology

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

1.5. Allergenicity

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

1.6. Nutritional Assessment

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

2. EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE OR EXTENT OF USE

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

4. POST-MARKET MONITORING ON THE GENETICALLY MODIFIED FOOD OR FEED

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

5. ENVIRONMENTAL ASSESSMENT

5.1. Introduction

As indicated in Implementing Regulation (EU) No 503/2013 and EFSA's 2010 ERA guidance (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms, 2010), environmental risk assessment for a stack must cover characterisation (and potential consequences) of:

- Identity of inserts and their stability
- Expression of transformation events
- Changes in crop management practices
- Potential transgene product interactions (additive, synergistic and antagonistic effects).

Of the 25 simple and complex subcombinations that can be created from the MON89034 x 1507 x NK603 x MIR162 x DAS-40278-9 stack, only three – MON89034 x 1507 x NK603, MON89034 x NK603 and 1507 x NK603 – have undergone an EFSA risk assessment – in 2010, 2009 and 2006 respectively. An evidence-based argument, resting on the set of assessments carried out for MON89034 x 1507 x NK603 x MIR162 x DAS-40278-9 maize and the parental lines, is used to extrapolate genetic stability and absence of interactions potentially affecting transgene expression to other subcombinations. The application does not mention the three subcombinations already assessed by EFSA in this section of the environmental risk assessment.

The HCB Scientific Committee points out that none of the subcombinations already assessed includes the *AAD-1* transgene, and none of the applicant's arguments justifies the lack of data on *AAD-1* subcombinations with the other transgenes in the application. Furthermore, the application offers no assessment of potential transgene product interactions.

Consequently, and also as requested by EFSA in a letter dated 20 November 2018, the HCB Scientific Committee requests a detailed analysis and literature review for MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize and its unauthorised subcombinations that will study these potential interactions, including direct transgene product interactions, transgene expression patterns and metabolic products of the transgenes (Steiner et al., 2013).

The HCB Scientific Committee also asks the applicant to specify which subcombinations are not intended for placing on the market.

EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (2010). Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. EFSA Journal 2010;8(11):1879, 111 pp. doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1879

Steiner, H.Y., Halpin, C., Jez, J.M., Kough, J., Parrott, W., Underhill, L., Weber, N., Hannah, L.C. (2013) Editor's Choice: evaluating the potential for adverse interactions within genetically engineered breeding stacks. *Plant Physiol* 161, 1587-1594.

5.3 Specific areas of risks

5.3.1. Persistence and invasiveness including plant-to-plant gene flow

Since this is an application for import, processing and food and feed uses, environmental risks must be considered in the case of accidental release of seed at ports of import, during transport and delivery to processing plants or through faeces of animals having eaten the seed.

Regarding establishment of feral populations:

Part II Technical Information cc1, page 142:

'The maize is very domesticated and cannot survive without human intervention.'

The HCB Scientific Committee notes that data from literature on monitoring of volunteers and feral plants in Korea (Han et al., 2015; Park et al., 2010) and Spain (Palau-delmas et al., 2009) are not cited in the application. It is true that these rare events have never been found to result in population establishment. However, the risk of plants becoming established from accidentally released seed ought to be considered for Europe in the light of current climate change as well as for the outermost regions of the European Union.

Regarding plant-to-plant gene flow:

Part II Technical Information cc1, page 142:

'There are no sexually compatible wild endogenous relatives of maize in the EU.'

Despite what is stated by the applicant, populations of teosinte able to cross with maize have been found in Europe (France and Spain) (EFSA, 2016; Pardo et al., 2016; Martinez et al., 2018). This information should be cited and taken into account, and the chain of events that might result in transgene dispersal ought to be considered, even if it seems unlikely: accidental release followed by establishment of plants reaching the tasselling stage and located close enough to a teosinte population to allow effective pollen flow to the latter.

Regarding selective advantage conferred by introduced traits on plants resulting from accidental release:

The HCB Scientific Committee agrees with the applicant's conclusions that the phenotypic characteristics would not confer a selective advantage on plants resulting from accidental release. However, the applicant's subsequent statement concerning the potential selective advantage from the herbicide resistance traits conferred by the transgenes is wrong:

Part II Technical Information_cc1, page 144:

'The main limiting factors preventing the spread of the crop outside agro-ecosystems are human dependence and frost tolerance; therefore the Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Vip3Aa20, PMI, CP4-EPSPS, and AAD-1 are unlikely to confer selective advantage or disadvantage to the maize.'

Even though, as the applicant points out, establishment of feral populations depends primarily on climate factors, the applicant has not taken into account the Mediterranean regions and the outermost regions of the European Union where climate conditions are more conducive to maize volunteers. Furthermore, despite what is stated by the applicant, the CP4-EPSPS and AAD-1 transgenes, conferring resistance to three herbicides widely used in Europe (glyphosate, 2,4-D and quizalofop), could confer a selective advantage on plants resulting from accidental release by increasing their survival rate if treated with these herbicides. These factors should have been discussed in the application.

EFSA (2016) Relevance of new scientific evidence on the occurrence of teosinte in maize fields in Spain and France for previous environmental risk assessment conclusions and risk management recommendations on the cultivation of maize events MON810, Bt11, 1507 and GA21, EFSA supporting publication 2016:EN-1094, 13 pp. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1094>

Han S.M., Oh T.K., Uddin M.R., Shinogi Y., Lee B., Kim C.G. and Park K.W (2015) Monitoring the occurrence of genetically modified maize in Korea: A 3-year observations. Journal of the Faculty of Agriculture Kyushu University, 60, 285-290.

Martínez, Y., Cirujeda, A., Gómez M.I. Marí, A.I., Pardo, G. (2018) Bioeconomic model for optimal control of the invasive weed *Zea mays* subsp. (teosinte) in Spain. Agricultural Systems 165, 116-127.

Palau-del-màs, M., Peñas, G., Melé, E., Serra, J., Salvia, J., Pla, M., Nadal, A.I., Messeguer, J. (2009) Effect of volunteers on maize gene flow. Transgenic Research 18, 583-594.

Pardo, G., Cirujeda, A., Martínez, Y. (2016) Evaluación del impacto económico de una especie invasora en el regadío de Aragón: el teosinte. Revista Española de Estudios Agrosociales y Pesqueros 245, 67-96.

Park K.W., Lee B., Kim C.G., Kim D.Y., Park J.Y., Ko E.M., Jeong S.C., Choi K.H., Yoon W.K., Kim H.M. (2010) Monitoring the occurrence of genetically modified maize at a grain receiving port and along transportation routes in the Republic of Korea. Food Control 21(4):456-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.07.006>

5.3.2. Plant to micro-organisms gene transfer

Part II Technical Information_cc1, page 149:

'The conclusion from this assessment is that it is very unlikely that these genes would become established in the genome of micro-organisms in the environment or human and animal digestive tract and the risk is negligible. In the very unlikely event that such a horizontal gene transfer

would take place, no adverse effects on human and animal health or the environment are expected.'

The HCB Scientific Committee agrees with the applicant's conclusions in this section but wishes to point out a few inaccuracies in the dossier.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 145:

'No full-length genes from plants have been detected in the large intestine or in faeces (EFSA, 2009d).'

The HCB Scientific Committee points out that the bacterial genes inserted in the genetically modified maize are usually shorter than eukaryotic genes. It is therefore not impossible that the DNA fragments detected might contain a complete bacterial gene.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 147:

'The results of these assessments showed that the newly inserted sequences have no transferring capabilities and no other elements in the inserts suggest that there could be an increase of the probability of homologous recombination.'

The HCB Scientific Committee notes that the inserts' bacterial sequences have a higher likelihood of recombining with homologous areas in the bacterial genomes.

Part_II_Technical_Information_cc1, page 147:

'If HGT did occur, it is unlikely that the transgenes would become established in the genome of micro-organisms as the promoters would result in limited, if any, activity in bacteria.'

The HCB Scientific Committee points out that insertion could be limited to the gene, without its promoter, and be located downstream from a native promoter of the recipient bacteria, thus allowing the transferred gene to be expressed.

5.3.3. Interactions between the GM plant and target organisms

Part_II_Technical_Information_cc1, page 151:

'The scope of this application covers the import, processing and food and feed use of MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize and sub-combinations in the EU, no deliberate release of viable plant material in the EU environment is expected. Therefore an assessment of the potential resistance development in target organisms resulting from the import, processing and food and feed use of MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize or sub-combinations is not relevant for this application (See Section Step 1).'

The HCB Scientific Committee wishes to point out that even though the likelihood of release of this genetically modified maize is limited, it depends on compliance with specific management and monitoring procedures governing handling conditions for imported grain. A risk assessment ought therefore to be provided in the application.

Furthermore, despite what is stated by the applicant, interactions exist between Cry proteins and between Cry and Vip proteins (Wang et al., 2018). These interactions may alter the toxins' activity levels, or even their spectrums of activity, although this has not been proven. Thus, in the case of stacks, the HCB Scientific Committee requires information on the nature of interactions between toxins in order to assess the risks from any unforeseen effects.

Regarding the risk of onset of resistance in target organisms:

Combination of the *cry1A.105*, *cry2Ab2*, *cry1Fa* and *Vip3Aa19* genes in the same maize creates a stack conferring highly effective toxicity against a wide range of lepidopteran insects, including

the main maize pests (*O. nubilalis*, *S. nonagrioides*, *Helicoverpas spp.*, *S. frugiperda*, etc.). Apart from the Cry1A.105 and Cry1F toxins, this stack produces insecticidal toxins that do not have exactly the same mode of action and thus provides a good strategy for avoiding too rapid an appearance of resistant insects. However, for this reason it is vital that this maize should not be used in areas where there are already target insects resistant to at least two of the toxins (Cry1A and Cry2A; Cry1F and Cry2A; Vip3A and Cry1A; Vip3A and Cry1F; or Vip3A and Cry2A). The HCB Scientific Committee asks the applicant whether steps have been taken to avoid cultivation in areas where populations of resistant insects have been identified

The applicant should also provide a review of resistance evolution in areas of cultivation after growing of single, double or triple events. If resistance has appeared, then the stack will not effectively protect against onset of resistance. Cultivation of this maize might well hasten the appearance of insects resistant to more than one insecticide and could also increase the risk of cross-resistance to herbicides. Although MON 89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize is not intended to be grown in Europe, multi-resistant insects could be carried to that continent, rendering ineffective the treatments in use there. Introduction of such insects in French overseas departments, regions and territories – areas that are geographically closer to the areas of cultivation – is also problematic.

Regarding herbicide resistance, a summary of recommendations for use of glyphosate, glufosinate, 2,4-D and fop herbicides – depending on the maize grown – for single, double or triple events and for MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize must also be provided in order to assess the risk of onset of resistance.

Wang, Z., Fang, L., Zhou, Z., Pacheco, S., Gómez, I., Song, F., Soberón, M., Zhang, J., Bravo, A. (2018) Specific binding between *Bacillus thuringiensis* Cry9Aa and toxins synergizes their toxicity against Asiatic rice border (*Chilo suppressalis*). *J. Biol. Chem.* 293: 11447-11458.

5.3.4. Interactions of the GM plant with non-target organisms (NTOs)

Given that the application concerns a genetically modified organism for import, processing and food and feed use, exposure of non-target organisms may occur either directly, through consumption of variously refined plant material by non-target organisms, or indirectly, through consumption of faeces from animals having eaten plant material from a transformed plant.

Because there is little likelihood of feral maize populations becoming established, the applicant concludes that NTOs will not be exposed directly. Similarly, given the low protein concentrations found in the plant material (Appendix 151077.B 2017), the applicant concludes that if plant material were to be found in the environment, either directly or after consumption by animals, the proteins would be quickly degraded, thus limiting their release into the environment.

However, the HCB Scientific Committee notes that one study (Oppert et al., 2010) suggests that the storage pest species *Plodia interpunctella*, present locally throughout Europe, is susceptible to the Cry1F protein and resistant populations already exist in places. Exposure of these organisms should therefore be as limited as possible in order to avoid any new onset and propagation of resistance in this species in importing countries. To this end, the HCB Scientific Committee asks the applicant whether stores have been monitored and data are available.

It should also be noted that the applicant does not consider the possibility of interaction between proteins in the discussion of risks to NTOs. The scientific literature on the combined effects of the

different proteins expressed in a stack is very sparse or even non-existent, and it is therefore very difficult to determine whether plant material from a stack is safe for non-target organisms. However, a study (Bøhn et al., 2016) has shown that there might be synergetic effects when some NTOs are in the presence of a mixture of Cry proteins (Cry1Ab and Cry2Aa, for example, although Cry1Ab is not present in the stack considered here), resulting in a greater reduction in growth and survival of daphnia in the presence of both proteins. Additional studies on possible interactions between the proteins expressed by MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize therefore seem necessary to be able to reach a conclusion concerning the risks to NTOs from import of this maize.

Lastly, stacking of insect-resistance genes with herbicide-resistance genes in exporting countries might result in adverse environmental effects on non-target organisms after any herbicide application, either indirectly (Dupont et al., 2018) or directly (Motta et al., 2018).

Bøhn, T., Rover, C.M. and Semenchuk, P.R. (2016), *Daphnia magna* negatively affected by chronic exposure to purified Cry-toxins, *Food Chem Toxicol.* 91:130-40. doi: 10.1016/j.fct.2016.03.009.

Dupont, Y.L., Strandberg, B., Damgaard, C. (2018) Effects of herbicides and nitrogen fertilizer on non-target plant reproduction and indirect effects on pollination in *Tanacetum vulgare* (Asteraceae). *Agriculture, Ecosystems & Environment* 262, 76-82.

Motta, E.V.S., Raymann, K., Moran, N.A. (2018) Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. *PNAS* 201803880.

Oppert, B., Ellis, R.T., Babcock, J. (2010) Effects of Cry1F and Cry34Ab1/35Ab1 on storage pests. *Journal of Stored Products Research* 46, 143-148.

5.3.5. Impacts of the specific cultivation, management and harvesting techniques

Since the placing on the market does not include cultivation, no direct changes to farming practices in the European Union are expected in connection with this application. However, the indirect effects relating to the impact of MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize cultivation in exporting third-countries might be considered. As with any innovation in varietal selection, if the placing on the market of MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize were to lead to a significant change in the overall maize-growing area, an assessment of the related indirect effects on biodiversity and the environment ought to be carried out in the exporting countries.

5.3.7. Effects on human and animal health

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.

6. PMEM

6.3. General surveillance (strategy, method)

The general surveillance plan meets EU regulatory requirements and is acceptable as it stands. The applicant will be asked to collaborate closely with the competent authorities in charge of biomonitoring in Member States in order to agree a standard approach, under their supervision, to the monitoring measures required if there are specific circumstances in one Member State.

Surveillance beyond the duration of the consent period for import and industrial processing is not required if all shipments imported have been processed by this time and if the road monitoring carried out at the end of the consent period shows that there has been no spillage. However, if the stock of grain in the supply chain were not exhausted by the end of the consent period, it would then be necessary to continue monitoring beyond the duration of this period.

Furthermore, the annual report should provide information on the volumes imported into each Member State.

Lastly, although the profession is used to working to avoid incidents associated with grain transport and processing, it would be appropriate to ask the applicant to urge the various operators handling MON89034 x 1507 x MIR162 x NK603 x DAS-40278-9 maize and its subcombinations to take suitable steps to prevent or limit accidental escape: sheeting of haulage lorries in public areas, inspection of routes used by haulage units between place of import and storage or processing sites with a view to possible mechanical or chemical treatment other than herbicides containing glyphosate, glufosinate-ammonium or quizalofop.

7. ADDITIONAL INFORMATION RELATED TO THE SAFETY OF THE GENETICALLY MODIFIED FOOD OR FEED

As required by Decree 2014-992 of 1 September 2014 (Article 6), this section of the application will be assessed by Anses.