



HAL
open science

Avis en réponse à la saisine HCB - dossier 2018-150. Paris, le 24 octobre 2018

. Comité Scientifique Du Haut Conseil Des Biotechnologies, Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Thierry Brévault, Bruno B. Chauvel, Cécile Collonnier, Denis Couvet, et al.

► To cite this version:

. Comité Scientifique Du Haut Conseil Des Biotechnologies, Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, et al.. Avis en réponse à la saisine HCB - dossier 2018-150. Paris, le 24 octobre 2018. [0] –. 2018. hal-02789394

HAL Id: hal-02789394

<https://hal.inrae.fr/hal-02789394v1>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

COMITE SCIENTIFIQUE

AVIS

en réponse à la saisine HCB – dossier 2018-150¹

Paris, le 24 octobre 2018

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 14 août 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-2018-150** de demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié **DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603** à des fins d'importation, transformation, et alimentation humaine et animale.

Ce dossier a été déposé par la société **Pionner Hi-Bred International, Inc.** 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 6 novembre 2018.

Le Comité scientifique (CS)² du HCB a examiné le dossier en séance du 17 octobre 2018 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Le présent avis a été adopté par voie électronique le 24 octobre 2018, transmis aux autorités compétentes le 6 novembre 2018 et publié le 8 novembre 2018.

¹ La saisine HCB – dossier 2018-150 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
CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE LA SAISINE	3
HISTORIQUE DU DOSSIER	5
PRESENTATION DE LA PLANTE GENETIQUEMENT MODIFIEE	5
2. COMMENTAIRES A DESTINATION DE L'EFSA	7
REMARQUES GENERALES	7
COMMENTAIRES PAR SECTIONS DEFINIES PAR L'EFSA	10
3. BIBLIOGRAPHIE	17
ANNEXE 1 : SAISINE	19
ANNEXE 2 : ELABORATION DE L'AVIS	20
ANNEXE 3 : COMMENTAIRES TRADUITS EN ANGLAIS A DESTINATION DE L'EFSA	20
A3.1. GENERAL COMMENTS	21
A3.2. COMMENTS PER SECTION	24

1. Introduction

Contexte réglementaire de la saisine

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 14 août 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-2018-150, portant sur une demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 à des fins d'importation, transformation, et alimentation humaine animale dans l'Union européenne. Le dossier EFSA-GMO-NL-2018-150 a été déposé par la société Pioneer Hi-Bred International, Inc. 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 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,

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.

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 DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 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).

Pour les empilages d'événements 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 événements de transformation;
- b) l'expression des événements de transformation;
- c) les effets potentiels (synergies ou antagonismes) résultant de la combinaison des événements 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 dispose bien que la demande doit porter sur chaque combinaison non encore autorisée, mais prévoit aussi que ces sous-

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>

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).

Historique du dossier

L'EFSA a reçu le dossier EFSA-GMO-NL-2018-150 des autorités compétentes néerlandaises le 8 mai 2018. L'EFSA a demandé des informations manquantes au pétitionnaire le 25 juin 2018, qu'elle a reçu le 20 juillet 2018. Après vérification de la conformité réglementaire du dossier, l'EFSA l'a validé le 10 août 2018.

Ce dossier concerne une plante contenant un empilage d'événements de transformation génétique, c'est-à-dire la combinaison de plusieurs événements dans une même plante, obtenue par croisement classique de plantes génétiquement modifiées contenant un (ou plusieurs) événement(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 événement de transformation simple ou faire référence aux demandes déjà effectuées.

Ainsi, la demande d'autorisation de mise sur le marché du maïs génétiquement modifié DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 nécessite l'évaluation préalable des plantes de maïs DP4114, MON810, MIR604, et NK603. Ces événements ont déjà été évalués dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché EFSA-GMO-NL-2014-123, EFSA-GMO-RX-MON810, EFSA-GMO-UK-2005-11 et EFSA-GMO-NL-2005-22.

Parmi les dix sous-combinaisons simples ou complexes pouvant être produites à partir de l'empilage DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603, seule la sous-combinaison NK603xMON810 a bénéficié d'une évaluation des risques par l'EFSA en 2005, avec une autorisation renouvelée en 2018.

La consultation des Etats membres sur le dossier EFSA-GMO-NL-2018-150 a été ouverte le 10 août 2018 pour une période réglementaire de trois mois, jusqu'au 12 novembre 2018.

Présentation de la plante génétiquement modifiée

Le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 exprime les transgènes issus de la combinaison des événements de transformation DP4114, MON810, MIR604 et NK603. Il possède les caractères agronomiques associés à l'expression de ces transgènes.

- **Evénement DP4114** : Le maïs DP4114 porte le gène *cry1F* codant la fraction toxique de la toxine insecticide Cry1F de *Bacillus thuringiensis* ssp. *Aizawai*, ainsi que les gènes *cry34Ab1* et *cry35Ab1* de la souche de *Bacillus thuringiensis* PS149B1. La protéine Cry1F est toxique envers certains lépidoptères ravageurs des cultures comme la pyrale du maïs (*Ostrinia nubilalis*) ou la sésamie (*Sesamia nonagrioides*). L'action conjointe des endotoxines Cry34Ab1 et Cry35Ab1 confère une toxicité envers certains coléoptères tels que les chrysomèles *Diabrotica virgifera virgifera*, *Diabrotica barberi* et *Diabrotica undecimpunctata howardi*. Le gène *pat*, exprimant l'enzyme phosphinothricine acétyl transférase (PAT) de *Streptomyces viridochromogenes*, confère une tolérance au glufosinate d'ammonium.

- **Événement MON810** : Le maïs MON810 est porteur de la séquence, optimisée pour les plantes, du gène tronqué *Cry1Ab* de *Bacillus thuringiensis* sbsp. *Kurstaki* souche HD1, codant une protéine toxique envers certains lépidoptères tels que *O. nubilalis* et *Sesamia* spp.

- **Événement MIR604** : Le maïs MIR604 porte le gène *mcry3A*, version synthétique et modifiée du gène *cry3A* de *Bacillus thuringiensis* var. *tenebrionis*. La protéine mCry3A, dont le spectre d'activité est élargi par rapport à la toxine Cry3A, est toxique envers certains insectes coléoptères tels que les chrysomèles *Diabrotica virgifera virgifera* et *D. longicornis barberi*. Est également présent le gène *pmi* d'*Escherichia coli* codant la phosphomannose isomérase (PMI), utilisé comme marqueur de sélection des cellules transformées.

- **Événement NK603** : Le maïs NK603 exprime le gène *cp4 epsps* provenant de la souche C4 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.

Le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 exprime donc :

- les gènes *cry1F*, *cry34Ab1*, *cry35Ab1*, *cry1Ab* et *mcry3A*, conférant une toxicité envers des insectes lépidoptères et coléoptères ;
- deux gènes de tolérance à des herbicides : le gène *pat* de tolérance à l'herbicide glufosinate et le gène *cp4 epsps* de tolérance au glyphosate ;
- le gène de sélection *mpi*.

La variété de maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 a été obtenue par croisement conventionnel entre les lignées de maïs DP4114, MON810, MIR604 et NK603.

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 DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 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

Remarques générales

Commentaire préliminaire :

Deux instances d'évaluation ont été saisies pour l'examen de ce 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), saisie 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. concernant l'analyse génétique et moléculaire

Le CS du HCB demande au pétitionnaire de clarifier l'interprétation des résultats concernant la quantification des protéines :

Les différences observées lors des quantifications des protéines mCry3A et CP4 EPSPS dans les grains sont-elles significatives ? les teneurs en protéines sont très variables, l'environnement étant considéré comme une source majeure de variation. Le nombre d'échantillons analysés est-il suffisant pour pouvoir tirer des conclusions à partir de ces données : n=16 pour l'empilage et chacune des lignées parentales (Annexe 17 PHI-2015-009_010) ?

De plus, le CS du HCB remarque qu'après mise à jour des données pour l'évènement MIR 604, le site d'insertion dans le génome du maïs n'a toujours pas été déterminé.

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

S'agissant d'un dossier de demande d'autorisation d'importation de maïs dans l'Union européenne, le CS du HCB souhaiterait :

- une meilleure considération des différentes plantes apparentées au maïs présentes dans l'Union européenne, notamment le téosinte.

L'évaluation par le pétitionnaire des avantages sélectifs du maïs DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 et de son éventuelle descendance sous forme de repousses ou populations férales, et la capacité de ces dernières à s'hybrider avec d'autres variétés de maïs ou des espèces apparentées est incomplète :

- si l'analyse agronomique et phénotypique effectuée par le pétitionnaire n'a pas mis en évidence de caractéristiques susceptibles d'accroître la dissémination du maïs GM par rapport au maïs non GM, le CS du HCB note que les conditions européennes dans lesquelles des repousses seraient susceptibles de s'établir suite à une dissémination non intentionnelle de graines n'ont pas été correctement considérées,
- le gène *pat* présent apporte un avantage sélectif aux plantes transgéniques en présence d'herbicide à base de glufosinate d'ammonium. Le CS du HCB note qu'en France, les autorisations de mise sur le marché des herbicides à base de glufosinate ont fait l'objet d'une

procédure de retrait⁷. En Europe, l'autorisation de ces herbicides n'a pas été renouvelée fin juillet 2018. Le transgène ne devrait donc pas conférer d'avantage sélectif aux plantes qui le portent en France et en Europe.

- le gène *cp4 epsps* apporte un avantage sélectif aux plantes transgéniques en présence d'herbicide à base de glyphosate. Le CS du HCB note que la résistance au glyphosate pourrait conférer un avantage aux maïs adventices dans les couverts d'interculture (semences de maïs semé avec les couverts) en semis direct, par exemple. Si ce risque est faible pour les cultures d'hiver (gel), il est plus important dans les couverts précédents des cultures estivales (soja et tournesol).

Concernant les impacts sur les organismes cibles :

Les associations de gènes *cry* confèrent un spectre d'activité insecticide large qui permet d'atteindre les principaux lépidoptères et coléoptères ravageurs du maïs. Le CS du HCB signale deux points à considérer dans la zone de culture des pays exportateurs :

- 1- L'efficacité de l'empilage sera diminuée, voire perdue, si des populations d'insectes résistants à l'une des toxines sont déjà présentes. Or, c'est le cas en ce qui concerne les protéines Cry1F et mCry3A pour lesquelles un nombre significatif d'insectes résistants a été signalé suggérant que le % d'allèles de résistance est élevé dans les populations naturelles – ces remarques doivent être vérifiées au cas par cas ou région par région.

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.

- 2- La faible activité d'une toxine peut elle aussi réduire ou abolir l'intérêt d'un empilage. C'est en partie le cas pour l'empilage Cry1Ab / Cry1F vis-à-vis de l'insecte *S. frugiperda*, qui est peu sensible à Cry1Ab. C'est aussi le cas des protéines mCry3A et Cry34-Cry35 faiblement actives contre les Diabrotica. Les stratégies dites à "hautes doses" ne peuvent donc pas être suivies avec ces toxines.

Le CS du HCB souligne en particulier que la mise en culture de certaines sous-combinaisons qui ne combinent pas différentes toxines ciblant les mêmes ravageurs par le biais de différents modes d'action, présentent un risque non négligeable d'évolution de la résistance aux toxines Cry chez les ravageurs cibles, nécessitant la mise en place de stratégies appropriées de gestion de la résistance et la mise en œuvre d'un plan de surveillance spécifique de l'évolution de la résistance.

Concernant les impacts sur les organismes non-cibles :

Le CS du HCB signale une étude (Oppert et al., 2010) qui indique que certaines espèces de ravageur des stocks sont sensibles aux protéines Cry1A, Cry1F et Cry34a/Cry35b et il conviendra donc de s'assurer que l'exposition de ces organismes soit la plus limitée possible. Le CS du HCB souligne la possible apparition de résistance dans les pays importateurs vis-à-vis de ces

⁷ <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-proc%C3%A8de-au-retrait-de-l%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9-du-basta-f1-un-produit>.

ravageurs. Le CS du HCB demande au pétitionnaire si des observations ont été faites sur les stocks, et si des données sont disponibles.

Dans le cas de l'exposition d'organismes non-cibles *via* des déjections animales, le CS du HCB signale une étude récente (Campos et al, 2018) qui suggère que la consommation de déjections animales issue de plante GM (MON810) par des coléoptères coprophages pouvait induire un changement de comportement chez certaines espèces, celles-ci étant moins efficaces dans l'incorporation des matières organiques dans le sol.

Si cet effet était avéré pour les espèces présentes dans les pays importateurs, il pourrait conduire, si les déjections se retrouvaient dans l'environnement extérieur, à une modification des cycles biogéochimiques dans les pays importateurs, qu'il conviendrait de quantifier. Le CS du HCB demande la prise en compte de ces aspects dans l'évaluation des risques environnementaux

Concernant l'évaluation des risques pour l'environnement de l'empilage et de ses sous-combinaisons simples ou complexes :

- Le CS du HCB signale que pour le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 et ses 9 sous-combinaisons non autorisées, le dossier ne présente pas d'évaluation des interactions potentielles des produits des transgènes.
- Le CS du HCB demande, pour le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 et ses 9 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 aussi au pétitionnaire de préciser quelles sont les sous-combinaisons qui n'ont pas vocation à être mises sur le marché.

3. concernant les plans de surveillance post-commercialisation

Bien que le CS du HCB s'accorde sur le fait que le plan de surveillance générale post-commercialisation respecte toutes les exigences réglementaires, il demande néanmoins au pétitionnaire de se rapprocher des différents opérateurs manipulant le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 et ses sous-combinaisons pour prendre les mesures appropriées pour qu'un échappement accidentel ne se produise pas ou soit limité.

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 elles, 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 DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 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 Durable⁸ 12 (« Etablir des modes de consommation et de production durable ») est pris en considération.
- 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.

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

1.1. Information Relating to the Recipient or (where appropriate) Parental Plants

(ii) Sexual compatibility with other cultivated or wild plant species

Contrairement à ce qui est écrit par le pétitionnaire, le CS du HCB précise que des populations de téosintes (voir II-1-4) susceptibles de se croiser avec le maïs, ont été observées en Europe (Espagne et France) (Arvalis, 2013 ; Pardo et al., 2016 ; Martinez et al., 2018). Limitées à des surfaces encore réduites en France (Charentes), en extension en Espagne (Aragone et Catalogne), la présence de ces plantes fait actuellement l'objet d'études.

(iii) Survivability

Le CS du HCB signale que la présence de repousses de maïs peut être observée à de faibles fréquences dans des cultures estivales (soja, tournesol). Des plants de maïs peuvent être aussi observés dans des couverts pendant la période d'interculture (semences présentes dans des mélanges de semences). Seules les cultures estivales (soja, tournesol, maïs) ont des périodes de développement suffisamment longues pour permettre une éventuelle reproduction de maïs adventices.

⁸ 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.

1.2. Molecular Characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

Le CS du HCB demande au pétitionnaire de clarifier l'interprétation des résultats concernant la quantification des protéines :

Les différences observées lors des quantifications des protéines mCry3A et CP4 EPSPS dans les grains sont-elles significatives ? les teneurs en protéines sont très variables, l'environnement étant considéré comme une source majeure de variation. Le nombre d'échantillons analysés est-il suffisant pour pouvoir tirer des conclusions à partir de ces données : n=16 pour l'empilage et chacune des lignées parentales (Annexe 17 PHI-2015-009_010) ?

Le CS du HCB remarque qu'après la mise à jour des données pour l'événement MIR 604, le site d'insertion dans le génome du maïs n'a toujours pas été déterminé.

1.3. Comparative Analysis

1.3.4. Comparative analysis of composition

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

1.3.6. Effects of processing

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

1.4. Toxicology

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

1.5. Allergenicity

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

1.6. Nutritional Assessment

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE OR EXTENT OF USE

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

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

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

5. ENVIRONMENTAL ASSESSMENT

5.1. Introduction

Concernant l'évaluation des risques de l'empilage et des sous-combinaisons :

Parmi les dix sous-combinaisons simples ou complexes pouvant être produites à partir de l'empilage DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603, seule la sous-combinaison NK603 x MON810 a bénéficié d'une évaluation des risques par l'EFSA en 2005, avec une autorisation renouvelée en 2018. Un argumentaire basé sur le poids de la preuve, s'appuyant sur l'ensemble des analyses réalisées sur le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603, les lignées parentales et la sous-combinaison NK603 x MON810, est utilisé pour extrapoler aux neuf autres sous-combinaisons, la stabilité génétique et l'absence d'interactions pouvant affecter l'expression des transgènes.

Par ailleurs, selon l'avis de l'EFSA, il ne semble pas que la sous-combinaison NK603 x MON810 ait bénéficié, lors du renouvellement du dossier d'importation, d'une évaluation plus approfondie qu'en 2005 (pas de démonstration de l'identité des inserts). L'article Castan et al. (2016) n'a comparé que l'homologie des séquences entre l'événement NK603 dans la lignée parentale et l'empilage.

Comme mentionné dans le règlement 503/2013 et dans la guideline de l'EFSA ERA 2010 (EFSA, 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 événements de transformation**
- **Des changements de pratiques culturales**
- **Des interactions potentielles des produits des transgènes** (effets synergiques, additifs ou antagonistes).

Le CS du HCB signale que pour le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 et ses 9 sous-combinaisons non autorisées, le dossier ne présente pas d'évaluation des interactions potentielles des produits des transgènes.

Le CS du HCB demande, pour le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 et ses 9 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 aussi au pétitionnaire de préciser quelles sont les sous-combinaisons qui n'ont pas vocation à être mises sur le marché.

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

Si l'analyse du CS du HCB conclut à une probabilité limitée de dissémination, persistance et envahissement de ce maïs GM et de sa descendance, ce n'est qu'à la condition du respect de

procédures spécifiques de gestion et de surveillance destinées à encadrer les conditions de manipulation des graines importées.

Dans l'hypothèse où des semences génétiquement modifiées se retrouveraient libérées dans l'environnement, le CS du HCB considère que certaines conclusions du pétitionnaire sont discutables :

La persistance et le potentiel envahissement des maïs adventices sont principalement limités par le froid (dès que l'apex est au niveau du sol, des températures proches de 0°C peuvent induire la mort des plantes). Toutefois, le risque d'envahissement est limité aux parcelles cultivées. La plantule ne peut se développer dans des milieux trop compétitifs.

De plus, il ne semble pas avoir été signalé de populations férales de *Zea mays*.

L'évaluation par le pétitionnaire des avantages sélectifs du maïs DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 et de son éventuelle descendance sous forme de repousses ou populations férales, et de la capacité de ces dernières à s'hybrider avec d'autres variétés de maïs ou des espèces apparentées est incomplète :

- si l'analyse agronomique et phénotypique effectuée par le pétitionnaire n'a pas mis en évidence de caractéristiques susceptibles d'accroître la dissémination du maïs GM par rapport au maïs non GM, le CS du HCB note que les conditions européennes dans lesquelles des repousses seraient susceptibles de s'établir suite à une dissémination non intentionnelle de graines n'ont pas été correctement considérées,
- le gène *pat* présent apporte un avantage sélectif aux plantes transgéniques en présence d'herbicide à base de glufosinate d'ammonium. Le CS du HCB note qu'en France, les autorisations de mise sur le marché des herbicides à base de glufosinate ont fait l'objet d'une procédure de retrait⁹. En Europe, l'autorisation de ces herbicides n'a pas été renouvelée fin juillet 2018. Le transgène ne devrait donc pas conférer d'avantage sélectif aux plantes qui le portent en France et en Europe.
- le gène *cp4 epsps* apporte un avantage sélectif aux plantes transgéniques en présence d'herbicide à base de glyphosate. Le CS du HCB note que la résistance au glyphosate pourrait conférer un avantage aux maïs adventices dans les couverts d'interculture (semences de maïs semées avec les couverts) en semis direct, par exemple. Si ce risque est faible pour les cultures d'hiver (gel), il est plus important dans les couverts précédents des cultures estivales (soja et tournesol).
- Par ailleurs, le CS du HCB signale que la présence localisée de populations de téosintes pourrait être un problème avec un risque de transfert de gènes de résistance vers ces populations sauvages.

Pour les DROM-COM, toujours dans l'hypothèse où des semences de la variété modifiée se retrouveraient libérées dans l'environnement, les conclusions peuvent différer dans les zones géographiques qui n'ont pas de gel et n'ont pas une limitation climatique qui permet la destruction d'éventuels maïs adventices (DROM-COM, zones méditerranéennes). En effet, les conditions de coexistence dans certains DROM-COM seraient à envisager différemment du fait d'un climat plus favorable aux maïs adventices. Toutefois, la présence de maïs adventices reste un événement peu fréquent.

⁹ <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-proc%C3%A8de-au-retrait-de-l%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9-du-basta-f1-un-produit>

5.3.2. Plant to micro-organisms gene transfer

Le CS du HCB s'accorde avec les conclusions du pétitionnaire sur la partie mais note quelques inexactitudes de portée mineure.

Part II Scientific information, Main text, p152 :

“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 précise 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 Scientific information, Main text, p152 :

“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 pourrait être limitée au seul gène sans son promoteur et se localiser en aval d'un promoteur indigène de la bactérie réceptrice et permettre ainsi au gène transféré de s'exprimer.

5.3.3. Interactions between the GM plant and target organisms

Les associations de gènes *cry* qui ont été faites sont justifiables. Elles confèrent un spectre d'activité insecticide large qui permet d'atteindre les principaux lépidoptères et coléoptères ravageurs du maïs. Cependant, le CS du HCB signale deux points :

- 1- L'efficacité de l'empilage sera diminuée, voire perdue, si des populations d'insectes résistants à l'une des toxines sont déjà présentes. Or, c'est le cas en ce qui concerne les protéines Cry1F et mCry3A pour lesquelles un nombre significatif d'insectes résistants a été signalé suggérant que le pourcentage d'allèles de résistance est élevé dans les populations naturelles – ces remarques doivent être vérifiées au cas par cas ou région par région.

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.

- 2- La faible activité d'une toxine peut elle aussi réduire ou abolir l'intérêt d'un empilage. C'est en partie le cas pour l'empilage Cry1Ab / Cry1F vis-à-vis de l'insecte *S. frugiperda*, qui est peu sensible à Cry1Ab. C'est aussi le cas des protéines mCry3A et Cry34-Cry35 faiblement actives contre les Diabrotica. Les stratégies dites à “hautes doses” ne peuvent donc pas être suivies avec ces toxines.

Les impacts attendus sur les organismes cibles sont à considérer dans la zone de culture des pays exportateurs.

Une stratégie de pyramidage (combinaison des différentes toxines ciblant les mêmes ravageurs par le biais de différents modes d'action) peut limiter les phénomènes de résistance susceptibles

d'apparaître au cours du temps (Carrière et al., 2015 & 2016) et permettre également de réduire les surfaces consacrées aux zones refuge (ISAAA, 2017 ; Storer et al., 2017).

Le CS du HCB souligne en particulier que la mise en culture de certaines sous-combinaisons qui ne combinent pas différentes toxines ciblant les mêmes ravageurs par le biais de différents modes d'action, présente un risque non négligeable d'évolution de la résistance aux toxines Cry chez les ravageurs cibles, nécessitant la mise en place de stratégies appropriées de gestion de la résistance et la mise en œuvre d'un plan de surveillance spécifique de l'évolution de la résistance.

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-cibles pourrait se faire soit directement, par la consommation par les organismes non-cibles de matériel végétal, soit indirectement, par la consommation de déjections animales, si la plante est utilisée à des fins de nutrition animale. Il est à noter que le dossier de demande ne traite que du second point.

Pour ce qui concerne le premier point, du fait que l'installation de populations férales de maïs transgénique à partir de matériel biologique importé est relativement faible dans les pays importateurs, le pétitionnaire indique que le risque d'effet direct est minime.

Cependant, une étude (Oppert et al., 2010) indique que certaines espèces de ravageur des stocks sont sensibles aux protéines Cry1A, Cry1F et Cry34a/Cry35b et il conviendra donc de s'assurer que l'exposition de ces organismes soit la plus limitée possible. Le CS du HCB souligne la possible apparition de résistance dans les pays importateurs vis-à-vis de ces ravageurs. Le CS du HCB demande au pétitionnaire si des observations ont été faites sur les stocks, et si des données sont disponibles.

Dans le cas de l'exposition d'organismes non-cibles *via* des déjections animales, le pétitionnaire conclut également à des conséquences écologiques limitées du fait des faibles quantités de protéines retrouvées dans les déjections animales. Si ces concentrations en protéines semblent effectivement avoir un impact limité sur la dynamique de population d'insectes coprophages, une étude récente (Campos et al., 2018) suggère que la consommation de déjections animales issue de plante GM (MON810) par des coléoptères coprophages pouvait induire un changement de comportement chez certaines espèces, celles-ci étant moins efficaces dans l'incorporation des matières organiques dans le sol (moins profondément).

Si cet effet était avéré pour les espèces présentes dans les pays importateurs (la publication de Campos et al., 2018 traite d'espèces originaires d'Amérique du Sud), il pourrait conduire, si les déjections se retrouvaient dans l'environnement extérieur, à une modification des cycles biogéochimiques dans les pays importateurs, qu'il conviendrait de quantifier. Le CS du HCB signale cette publication et demande la prise en compte de ces aspects dans l'évaluation des risques environnementaux.

De plus, 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 DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 dans les pays tiers exportateurs peuvent être considérés. Comme pour toute innovation de sélection variétale, si la mise sur le marché du maïs DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 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

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

6. PMEM

6.3. General surveillance (strategy, method)

Bien que le CS du HCB s'accorde sur le fait que le plan de surveillance générale post-commercialisation respecte toutes les exigences réglementaires, il demande néanmoins au pétitionnaire de se rapprocher des différents opérateurs manipulant le maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 et ses sous-combinaisons pour prendre les mesures appropriées pour qu'un échappement accidentel ne se produise pas ou soit limité : bâchage des camions de transport, examen a posteriori 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 glyphosate et glufosinate d'ammonium sur les bas-côtés de ces voies si ceux-ci devaient être propices à la levée du maïs.

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 la fin de l'autorisation indiquant qu'il n'y a pas eu d'échappement récent. 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.

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 elles, et sous leur contrôle, les démarches de surveillance à réaliser.

Le CS rappelle que le rapport annuel devra informer des volumes des importations réalisées dans chaque Etat membre.

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

Voir les commentaires de l'Anses, transmis à l'EFSA par le ministère de l'Economie et des Finances.

3. Bibliographie

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

ARVALIS (2013) Téosite : une adventice qui demande une vigilance toute particulière. In: Information technique du Service Communication Marketing Arvalis, Institut du végétal. Paris, 1–4.

Campos, R.C., Holderbaum, D.F., Nodari, R.O., Hernandez, M.I.M. (2018) Indirect exposure to Bt maize through pig faeces causes behavioural changes in dung beetles. *Journal of Applied Entomology*, Early View.

Carrière, Y., Crickmore, N., and Tabashnik, B.E. (2015) Optimizing pyramided transgenic Bt crops for sustainable pest management. *Nat Biotechnol* 33, 161-168.

Carrière, Y., Fabrick, J. A., & Tabashnik, B.E. (2016) Can pyramids and seed mixtures delay resistance to Bt crops? *Trends in Biotechnology*, 34, 291–302.

Castan M, Ali SEB, Hochegger R, Ruppitsch W, Haslberger AG, Brnades C. (2016) Analysis of the genetic stability of event NK603 in stacked corn varieties using high-resolution melting (HRM) analysis and Sanger sequencing. *European Food Research and Technology* 243 : 353-365.

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

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on genetically modified organisms) (2018) Scientific Opinion on assessment of genetically modified maize NK603 x MON810 for renewal of authorisation under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-RX-007). *EFSA Journal* 2018;16(2):5163, 10 pp.

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.

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.

ISAAA (2017) Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops in 2017: Biotech Crop Adoption Surges as Economic Benefits Accumulate in 22 Years. ISAAA Brief No. 53. ISAAA: Ithaca, New York.

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. (teosite) 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.

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

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

Storer NP, Thompson GD, Head GP (2017) Application of pyramided traits against Lepidoptera in insect resistance management for Bt crops. *GM Crops & Food* 3, 154-162.

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.

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

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 **14 AOUT 2018**

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

Références : saisine HCB – dossier 2018-150

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-2018-150**, concernant la mise sur le marché du maïs DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 pour l'importation, la transformation, l'alimentation humaine et animale.

Les États membres peuvent transmettre leurs commentaires à l'EFSA jusqu'au 12 novembre 2018.

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 **6 novembre 2018**.

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.

La sous-directrice de la qualité, de la santé
et de la protection des végétaux

Anne-Cécile COTILLON

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 17 octobre 2018¹⁰ 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 Demeinex, 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 Vilotte¹¹.

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. 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.

¹⁰ Membres du CS présents et représentés lors de la discussion du projet d'avis en séance du 17 octobre 2018 : Claude Bagnis, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Denis Couvet, Cécile Collonnier, Elie Dassa, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Didier Nègre, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Bérengère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte.

¹¹ 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-2018-150 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 were asked to study this application in France: the High Council for Biotechnology (HCB), receiving a referral from the Ministry for Agriculture and Food (MAA), and the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), receiving a referral from the Ministry for the Economy and Finance (MEF). Comments on the 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. Regarding the genetic and molecular analysis

The HCB Scientific Committee requests the applicant to clarify the interpretation of the results concerning protein quantification :

Are the differences found during quantification of mCry3A and CP4 EPSPS proteins in grain significant? Protein concentrations vary considerably, with the environment considered a major factor. Is the number of samples analysed sufficient to draw conclusions from the data: 16 for the stack and each of the parental lines (Annex 17 PHI-2015-009_010)?

In addition, the HCB Scientific Committee observes that after updating of the MIR604 event data, the insertion site in the maize genome has still not been specified.

2. Regarding the environmental risk assessment

In the case of an application for import of maize into the European Union, the HCB Scientific Committee would like to see:

- Greater consideration of the various plants related to maize that are present in the European Union, particularly teosintes.

The applicant's assessment of the selective advantages of DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 maize and any offspring in the form of volunteers or feral populations, and of the latter's ability to hybridise with other maize varieties or related species, is incomplete:

- While the applicant's agronomic and phenotypic analysis has not identified any characteristics likely to increase dispersal of GM maize by comparison with non-GM maize, the HCB Scientific Committee notes that the conditions in which volunteers might become established following accidental release of seed have not been properly considered for Europe.

- The *pat* gene confers a selective advantage on transgenic plants in the presence of a herbicide containing glufosinate-ammonium. The HCB Scientific Committee notes that in France marketing authorisation for herbicides containing glufosinate-ammonium has been withdrawn¹. In Europe, authorisation of these herbicides was not renewed at the end of July 2018. The transgene would therefore not confer a selective advantage on plants carrying it in France and Europe.
- The *cp4 epsps* gene gives a selective advantage to transgenic plants in the presence of a herbicide containing glyphosate. The HCB Scientific Committee notes that glyphosate resistance might confer an advantage on maize weeds in no-till intercropping cover (maize seed sown with cover crops), for example. While the risk is low for winter crops (frost), it is higher with cover grown prior to summer crops (soybean and sunflower).

Regarding impact on target organisms

Combinations of *cry* genes provide broad-spectrum insecticide activity against the main lepidopteran and coleopteran maize pests. The HCB Scientific Committee draws attention to two points that should be considered in exporting countries' areas of cultivation:

- 1- The stack's effectiveness will be reduced, or even lost, if insect populations resistant to one of the toxins are already present. In fact, this is the case for the Cry1F and mCry3A proteins, for which a significant number of resistant insects have been reported, suggesting a high percentage of resistance alleles in endemic populations. These aspects must be verified case by case or region by region.

The HCB Scientific Committee asks the applicant whether steps have been taken to avoid cultivation in regions that have been shown to have resistant insect populations.

- 2- A low level of activity by one toxin can also lessen or nullify the benefit of a stack. This is partly the case for the Cry1Ab/Cry1F stack with regard to the fall armyworm, *S. frugiperda*, which has low susceptibility to Cry1Ab. It is also the case for the mCry3A and Cry34/Cry35 proteins, which have little effect on *Diabrotica*. 'High-dose' strategies cannot therefore be used for these toxins.

The HCB Scientific Committee emphasises that cultivation of certain subcombinations that do not combine different toxins targeting the same pests through different modes of action presents a not insignificant risk of development of target-pest resistance to Cry toxins, necessitating use of appropriate resistance management strategies and introduction of a case-specific monitoring plan for resistance evolution.

Regarding impact on non-target organisms

The HCB Scientific Committee draws attention to a study (Oppert et al., 2010) suggesting that some species of storage pest are susceptible to Cry1A, Cry1F and Cry34a/Cry35b proteins; exposure of these organisms should therefore be as limited as possible. The HCB Scientific Committee points out that resistance in these pests may appear in importing countries and asks the applicant whether stores have been monitored and data are available.

With regard to exposure of non-target organisms through animal faeces, the HCB Scientific Committee draws attention to a recent study (Campos et al, 2018) suggesting that dung beetles' consumption of animal faeces derived from a GM plant (MON810) could lead to behavioural

changes in certain species, with the latter being less efficient at incorporating organic matter into the soil.

If this effect were to be borne out in species in importing countries, it might result in a modification of biogeochemical cycles there, which ought to be quantified, if the faeces were to be found in the outside environment. The HCB Scientific Committee asks that these aspects be taken into account in the environmental risk assessment.

Regarding the environmental risk assessment for the stack and its simple or complex subcombinations

- The HCB Scientific Committee notes that for DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize and its nine unauthorised subcombinations the application offers no assessment of potential transgene product interactions.
- The HCB Scientific Committee requests a detailed analysis and literature review for DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize and its nine 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 requests the applicant to specify which subcombinations are not intended to be placed on the market.

3. Regarding the post-market monitoring plans

Although the HCB Scientific Committee agrees that the post-market general surveillance plan meets all regulatory requirements, it nevertheless requests the applicant to collaborate closely with the various operators handling DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize and its subcombinations to take appropriate steps to prevent or limit accidental escape.

The HCB Scientific Committee requests the applicant 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, in order to ensure that they are defined in detail, taking into account the specific features of the importing country.

Additional comments

- Some members of the HCB Scientific Committee have emphasised that a broader study of the consequences for Europe of cultivation of DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 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 have said that it is important for the applicant to show that Sustainable Development Goal 12 ('Ensure sustainable consumption and production patterns') has been taken into account².

- 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.

¹ <https://www.anses.fr/en/content/anses-withdraws-marketing-authorisation-basta-f1-plant-protection-product-containing>

² The seventeen Sustainable Development Goals of the [2030 Agenda for Sustainable Development](#) – adopted by world leaders at a historic United Nations summit in September 2015 – came into effect on 1 January 2016.

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

Campos, R.C., Holderbaum, D.F., Nodari, R.O., Hernandez, M.I.M. (2018) Indirect exposure to Bt maize through pig faeces causes behavioural changes in dung beetles. *Journal of Applied Entomology*, Early View.

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.

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.

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

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.

A3.2. Comments per section

1. HAZARD IDENTIFICATION AND CHARACTERISATION

1.1. Information relating to the recipient or (where appropriate) parental plants

E. (ii) Sexual compatibility with other cultivated or wild plant species

Despite what is stated by the applicant, the HCB Scientific Committee notes that teosinte populations (see II-1-4) able to cross with maize have been found in Europe (France and Spain) (Arvalis, 2013; Pardo et al., 2016; Martínez et al., 2018). Still confined to small areas in France (Charentes) but extensive in Spain (Aragon and Catalonia), these plants are currently being investigated.

Arvalis (2013) Téosite : une adventice qui demande une vigilance toute particulière. In: Information technique du Service Communication Marketing Arvalis, Institut du végétal. Paris, 1-4.

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. (teosite) in Spain. *Agricultural Systems* 165, 116–127.

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

(iii) Survivability

The HCB Scientific Committee notes that a low frequency of maize volunteers is found in summer crops (soybean, sunflower). Maize seedlings are also found in cover crops during intercropping (the seeds being present in seed mixtures). Only summer crops (soybean, sunflower, maize) have growth periods long enough to allow reproduction of maize weeds.

1.2. Molecular characterisation

1.2.2. Information relating to the genetically modified plant

The HCB Scientific Committee requests the applicant to clarify the interpretation of the results concerning protein quantification :

Are the differences found during quantification of mCry3A and CP4 EPSPS proteins in grain significant? Protein concentrations vary considerably, with the environment considered a major factor. Is the number of samples analysed sufficient to draw conclusions from the data: 16 for the stack and each of the parental lines (Annex 17 PHI-2015-009_010)?

The HCB Scientific Committee observes that after updating of the MIR604 event data, the insertion site in the maize genome has still not been specified.

1.3. Comparative analysis

1.3.4. Comparative analysis of composition

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

1.3.6. Effects of processing

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

1.4. Toxicology

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

1.5. Allergenicity

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

1.6. Nutritional assessment

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

2. EXPOSURE ASSESSMENT - ANTICIPATED INTAKE OR EXTENT OF USE

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

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

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

5. ENVIRONMENTAL ASSESSMENT

5.1. Introduction

Regarding the environmental risk assessment of the stack and subcombinations:

Of the ten simple and complex subcombinations that can be produced from the DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 stack, only the NK603 x MON810 subcombination has been risk assessed by EFSA, in 2005, with authorisation being renewed in 2018. A weight-of-evidence approach based on the set of assessments for DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize, the parental lines and the NK603 x MON810 subcombination is used to extrapolate genetic stability, and absence of interactions that could affect transgene expression, to the nine other subcombinations.

Moreover, from the EFSA opinion it does not appear that the NK603 x MON810 subcombination was assessed in greater detail than in 2005 when the import application was renewed (the identity of inserts was not proved). The paper by Castan et al. (2016) only compared the sequence homology between the NK603 event in the parental line and the stack.

As indicated in Regulation (EU) No 503/2013 and EFSA's 2010 ERA guidance (EFSA, 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 or antagonistic effects).

The HCB Scientific Committee notes that for DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize and its nine unauthorised subcombinations, the application offers no assessment of potential transgene product interactions. The HCB Scientific Committee requests a detailed analysis and literature review for DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize and its nine 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 requests the applicant to specify which subcombinations are not intended to be placed on the market.

Castan M, Ali SEB, Hochegger R, Ruppitsch W, Haslberger AG, Brnades C. (2016) Analysis of the genetic stability of event NK603 in stacked corm varieties using high-resolution melting (HRM) analysis and Sanger sequencing. *European Food Research and Technology* 243 : 353-365.

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.

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

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

While the HCB Scientific Committee has concluded that there is limited likelihood of dispersal, persistence or invasiveness of this GM maize and its offspring, this will depend on compliance with the specific monitoring and management procedures governing handling conditions for imported seed.

In the event of genetically modified seed being released into the environment, the HCB Scientific Committee believes that some of the applicant's conclusions are questionable:

Maize weeds' persistence and invasiveness are limited mainly by cold (once the apex is at ground level, temperatures around 0°C can cause the plants to die). However, the risk of invasiveness is confined to cropped fields. Plantlets cannot grow in environments that are too competitive.

Moreover, no feral populations of *Zea mays* seem to have been reported.

The applicant's assessment of the selective advantages of DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 maize and any offspring in the form of volunteers or feral populations, and of the latter's ability to hybridise with other maize varieties or related species, is incomplete:

- While the applicant's agronomic and phenotypic analysis has not identified any characteristics likely to increase dispersal of GM maize by comparison with non-GM maize, the HCB Scientific Committee notes that the conditions in which volunteers might become established following accidental release of seed have not been properly considered for Europe.
- The *pat* gene confers a selective advantage on transgenic plants in the presence of a herbicide containing glufosinate-ammonium. The HCB Scientific Committee notes that in France marketing authorisation for herbicides containing glufosinate-ammonium has been withdrawn³. In Europe, authorisation of these herbicides was not renewed at the end of July 2018. The transgene would therefore not confer a selective advantage on plants carrying it in France and Europe.
- The *cp4 epsps* gene gives a selective advantage to transgenic plants in the presence of a herbicide containing glyphosate. The HCB Scientific Committee notes that glyphosate resistance might confer an advantage on maize weeds in no-till intercropping (maize seed sown with cover crops), for example. While the risk is low for winter crops (frost), it is higher with cover grown prior to summer crops (soybean and sunflower).
- The HCB Scientific Committee further notes that local presence of teosinte populations might be a problem, with a risk of resistance genes being transferred to these wild populations.

For French overseas departments, regions and collectivities, still on the assumption that seeds from the modified variety are released into the environment, the conclusions may be different

for geographical areas that have no frost and no climate limitations enabling maize weeds to be destroyed (French overseas departments, regions and collectivities; Mediterranean areas). Coexistence conditions in some French overseas departments, regions and collectivities ought to be viewed differently owing to a climate that is more conducive to maize weeds. However, presence of maize weeds remains rare.

³ <https://www.anses.fr/en/content/anses-withdraws-marketing-authorisation-basta-f1-plant-protection-product-containing>

5.3.2. Plant to micro-organisms gene transfer

The HCB Scientific Committee agrees with the applicant's conclusions in this section but has noted a few minor inaccuracies.

Part II Scientific information, Main text, p.152:

'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 points out that the inserts' bacterial sequences have a higher likelihood of recombination with homologous areas in bacterial genomes.

Part II Scientific information, Main text, p. 152:

'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 confined to the gene alone, 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

The combinations of *cry* genes that have been produced are warranted. They provide broad-spectrum insecticide activity against the main lepidopteran and coleopteran maize pests. However, the HCB Scientific Committee draws attention to two points:

- 1- The stack's effectiveness will be reduced, or even lost, if insect populations resistant to one of the toxins are already present. In fact, this is the case for the Cry1F and mCry3A proteins, for which a significant number of resistant insects have been reported, suggesting a high percentage of resistance alleles in endemic populations. These aspects must be verified case by case or region by region.

The HCB Scientific Committee asks the applicant whether steps have been taken to avoid cultivation in regions that have been shown to have resistant insect populations.

- 2- A low level of activity by one toxin can also lessen or nullify the benefit of a stack. This is partly the case for the Cry1Ab/Cry1F stack with regard to the fall armyworm, *S. frugiperda*, which has low susceptibility to Cry1Ab. It is also the case for the mCry3A and Cry34/Cry35 proteins, which have little effect on *Diabrotica*. 'High-dose' strategies cannot therefore be used for these toxins.

The expected impacts on target organisms should be considered for areas of cultivation in the exporting countries.

A pyramiding strategy (combining different toxins targeting the same pests by means of different modes of action) can limit the resistance phenomena likely to appear over time (Carrière et al., 2015 & 2016) and also help to reduce the size of refuge areas (ISAAA, 2017; Storer et al., 2012).

The HCB Scientific Committee emphasises that cultivation of certain subcombinations that do not combine different toxins targeting the same pests through different modes of action presents a not insignificant risk of development of target-pest resistance to Cry toxins, necessitating use of appropriate resistance management strategies and introduction of a case-specific monitoring plan for resistance evolution.

Carrière, Y., Crickmore, N., and Tabashnik, B.E. (2015) Optimizing pyramided transgenic Bt crops for sustainable pest management. *Nat Biotechnol* 33, 161-168.

Carrière, Y., Fabrick, J. A., & Tabashnik, B.E. (2016) Can pyramids and seed mixtures delay resistance to Bt crops? *Trends in Biotechnology*, 34, 291–302.

ISAAA (2017). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops in 2017: Biotech Crop Adoption Surges as Economic Benefits Accumulate in 22 Years. ISAAA Brief No. 53. ISAAA: Ithaca, New York.

Storer NP, Thompson GD, Head GP (2017) Application of pyramided traits against Lepidoptera in insect resistance management for Bt crops. *GM Crops & Food* 3, 154-162.

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

Given that the application concerns a genetically modified organism for food and feed use, import and processing, exposure of non-target organisms could occur either directly, through consumption of plant material by non-target organisms, or indirectly, through consumption of animal faeces if the plant is used for animal feed. It should be noted that the application addresses only the second point.

With regard to the first point, because establishment of feral populations of transgenic maize from imported biological material is fairly minimal in importing countries, the applicant states that the risk of a direct impact is very low.

However, one study (Oppert et al., 2010) suggests that some species of storage pest are susceptible to Cry1A, Cry1F and Cry34a/Cry35b proteins; exposure of these organisms should therefore be as limited as possible. The HCB Scientific Committee points out that resistance in these pests may appear in importing countries and asks the applicant whether stores have been monitored and data are available.

With regard to exposure of non-target organisms through animal faeces, the applicant further concludes that the environmental consequences will be limited owing to the minimal amounts of these proteins found in animal faeces. While these protein levels do seem to have a limited impact on the evolution of dung-eating insect populations, a recent study (Campos et al., 2018) suggests that dung beetles' consumption of animal faeces derived from a GM plant (MON810) could lead to behavioural changes in certain species, with the latter being less efficient at incorporating organic matter into the soil (burying it less deeply).

If this effect were to be borne out in species in importing countries (the Campos et al. 2018 paper concerns species from South America), it might result in a modification of biogeochemical cycles there, which ought to be quantified, if the faeces were to be found in the outside environment. The HCB Scientific Committee draws attention to this study and asks that these aspects be taken into account in the environmental risk assessment.

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

Campos, R.C., Holderbaum, D.F., Nodari, R.O., Hernandez, M.I.M. (2018). Indirect exposure to Bt maize through pig faeces causes behavioural changes in dung beetles. *Journal of Applied Entomology*, Early View.

Dupont, Y.L., Strandberg, B., Damgaard, C. (2018). Effects of herbicide 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 DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 maize cultivation in exporting third-countries might be considered. As with any innovation in variety breeding, if the placing on the market of DP4114 x MON810 x MIR 604 x NK603 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

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.

6. PMEM

6.3. General surveillance (strategy, method)

Approach

Although the HCB Scientific Committee agrees that the post-market general surveillance plan meets all regulatory requirements, it nevertheless requests the applicant to collaborate closely with the various operators handling DP4114 x MON810 x MIR604 x NK603 maize and its subcombinations to take appropriate steps to prevent or limit accidental escape: sheeting of haulage lorries, subsequent monitoring of routes used by haulage units between place of import and storage or processing sites with a view to possible mechanical or chemical treatment of verges, other than with glyphosate or glufosinate-ammonium herbicides, if these verges are conducive to emergence of maize.

Time period

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 recent 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 consent.

The HCB Scientific Committee requests the applicant 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.

The HCB Scientific Committee draws attention to the fact that the annual report must provide information on the volumes imported into each Member State.

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

See comments from Anses, forwarded to EFSA by the Ministry for the Economy and Finance.