



CH-3003 Bern

BAFU; GUB

POST CH AG

**Einschreiben (R)**

Institut für Virologie und Immunologie  
Herr Gert Zimmer  
Sensemattstrasse 293  
3147 Mittelhäusern

Aktenzeichen: BAFU-217.23-64635/2

Geschäftsfall:

Ihr Zeichen:

Bern, 18. April 2023

# Verfügung

vom 18. April 2023

betreffend das

Gesuch B22001 des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Institut für Virologie und Immunologie, vom 2. November 2022 um Bewilligung für die versuchsweise Freisetzung eines gentechnisch veränderten Impfstoffs in Bern und Basel.

## Inhalt

|           |                             |           |
|-----------|-----------------------------|-----------|
| <b>A.</b> | <b>SACHVERHALT</b>          | <b>2</b>  |
| <b>B.</b> | <b>ERWÄGUNGEN</b>           | <b>3</b>  |
| 1         | Rechtliche Grundlagen       | 3         |
| 2         | Beurteilung                 | 6         |
| 2.1       | Formelles                   | 6         |
| 2.2       | Materielles                 | 7         |
| <b>C.</b> | <b>ENTSCHEID</b>            | <b>18</b> |
| <b>3</b>  | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b> | <b>21</b> |



## A. SACHVERHALT

1. Das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Institut für Virologie und Immunologie (Gesuchsteller), hat das im Rubrum genannte Gesuch mit Schreiben vom 2. November 2022 beim Bundesamt für Umwelt (BAFU) eingereicht. Die Versuche sollen über einen Zeitraum von drei Jahren, vom Herbst 2023 bis Herbst 2026, in Gehegen des Tierparks Bern (Tierparkweg 1-3, 3005 Bern) und des Zoos Basel (Binningerstrasse 40, 4054 Basel) stattfinden.
2. Der Gesuchsteller beabsichtigt, im Versuch einen gentechnisch veränderten Vektorimpfstoff gegen hochpathogene aviäre Influenza (HPAI) des Subtyps H5N1 in Zoovögeln zu testen. Influenzaviren werden anhand der Kombination ihrer Oberflächenproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) in Subtypen HxNx eingeteilt. Die hochpathogenen Subtypen H5Nx und H7Nx der aviären Influenza können bei anfälligen Geflügelarten eine Sterblichkeit von bis zu 100% erreichen und zu verheerenden wirtschaftlichen Schäden führen (Blagodatski et al. 2021). Fälle aviärer Influenza traten bisher hauptsächlich im Frühjahr und Herbst während der Migration von Wasservögeln auf, welche das grösste Virenreservoir darstellen (Pohlmann et al. 2022; Klenk 2013). 2021/22 kam es jedoch in Europa zu Ausbrüchen von HPAI in bislang unbekanntem Ausmass einschliesslich Fällen im Sommer, welche auf eine zunehmende Endemisierung des Virus hindeuten (Pohlmann et al. 2022; Adlhoch et al. 2022). In Europa und auch der Schweiz besteht die aktuelle Bekämpfungsstrategie aus einer flächendeckenden Überwachung und bei einem Ausbruch dem Keulen der Bestände. Klassische Impfstoffe mit inaktivierten oder attenuierten Viren wurden bisher nicht zugelassen, unter anderem da sie keine Unterscheidung zwischen geimpften und erkrankten Tieren erlauben würden, ein Wiedererlangen der Pathogenität nicht auszuschliessen ist und die bisher nur sporadisch auftretenden Ausbrüche von HPAI mit anderen Mitteln kontrollierbar waren. Aufgrund der Häufung von HPAI-Ausbrüchen wird die Strategie des grossflächigen Keulens von Vögeln wirtschaftlich wie ethisch zunehmend schwieriger zu rechtfertigen. Auch für das Tierwohl können stark einschränkende Massnahmen, wie beispielsweise die Einstellung zum Verhindern von Kontakt mit infektiösen Wildvögeln, gerade in der Zoohaltung äusserst belastend sein. Daher hat der Gesuchsteller einen rekombinanten Impfstoff entwickelt, der einerseits eine serologische Unterscheidung zwischen geimpften und erkrankten Tieren ermöglicht und sich andererseits nicht verbreiten kann. Zu diesem Zweck wurde dem Virus der vesikulären Stomatitis (vesicular stomatitis virus, VSV) das Gen für das essentielle Oberflächenprotein VSV-G entfernt, so dass sich diese nicht mehr vermehren können (VSVΔG). Anschliessend wurde in VSVΔG ein Gen eingeführt, das für das Oberflächenprotein Hämagglutinin (HA) eines HPAI-Virus des Subtyps H5N1 kodiert (VSVΔG-HA). Dabei wurde die HA-Sequenz eines Virus verwendet, das 2022 in einem Pelikan des Berner Tierparks Dählhölzli gefunden wurde. Da VSVΔG-HA nicht verbreitungsfähig ist, wird der Impfstoff in Säugerzellen hergestellt, welche das G-Protein zur Verfügung stellen. Anschliessend werden die viralen Partikel aufgereinigt und ausgewählten Zoovögeln intramuskulär verabreicht. Im Cytoplasma der Wirtszellen wird das VSVΔG-HA-Genom einschliesslich des HA-Gens in hohem Masse exprimiert, was zur Bildung einer humoralen sowie zellulären Immunantwort führt. Dies führt zudem zum programmierten Zelltod der infizierten Zelle, woraufhin die Zelltrümmer und verbreitungsunfähigen viralen Partikel beseitigt werden.
3. In Versuchen im geschlossenen System verleiht VSVΔG-HA Hühnern Immunität gegen letale Infektionen mit nasal verabreichten Isolaten von H5N1. Im geplanten Versuch soll nun in Zoos die Wirksamkeit des Schutzes untersucht werden, den der rekombinante Impfstoff verschiedenen Wildvogelarten gegenüber in der Umwelt zirkulierenden aviären Influenzaviren des Subtyps H5Nx verleiht. Zudem sollen allfällige Nebenwirkungen der Impfung untersucht und Biosicherheitsaspekte abgeklärt werden.
4. Das BAFU hat dem Gesuchsteller mit Schreiben vom 6. Dezember 2022 die Vollständigkeit des eingereichten Gesuchs einschliesslich der nachgelieferten Überarbeitungen bestätigt. Am 13. Dezember 2022 wurde der Eingang des Gesuchs in Form eines Kurzbeschriebs im Bundesblatt (BBl 2022 3077) publiziert. Zeitgleich wurde das Dossier im BAFU, in der kantonalen Verwaltung des Kantons Basel-Stadt (Gesundheitsdepartement) und in der Gemeindeverwaltung der Stadt Bern (Direktion für Sicherheit, Umwelt und Energie) bis und mit 30. Januar 2023 für alle interessierten Personen zur Einsicht aufgelegt. Diejenigen, die im Verfahren Rechte als Partei wahrnehmen wollten, wurden aufgefordert, dies bis am 30. Januar 2023 dem BAFU schriftlich, mit Angaben zur Parteistellung, mitzuteilen und zu begründen.
5. Während der Auflagefrist wurden keine Einsprachen gegen den Freisetzungsversuch und keine Stellungnahmen von Dritten eingereicht.
6. Am 13. Dezember 2022 stellte das BAFU das Gesuch den Bundesämtern für Gesundheit (BAG), für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV), für Landwirtschaft (BLW), der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS), der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) sowie dem Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt (Kt. BS) und der Wirtschafts-, Energie- und Umweltdirektion des Kantons Bern (Kt. BE) als Fachstellen schriftlich zu.

7. Mit Nachricht vom 26. Januar 2023 hat das BAFU um Angaben zur Vergleichbarkeit des freizusetzenden Impfstoffs und der im Labor für Versuche an Hühnern verwendeten Impfstoffe ersucht. Mit Schreiben vom 30. Januar 2023 hat der Gesuchsteller diese Angaben nachgereicht. Das BAFU hat diese zusätzlichen Informationen mit Schreiben vom 31. Januar 2023 und 1. Februar 2023 den Fachstellen nach Ziffer 6 zugestellt und die Frist für Stellungnahmen der Fachstellen im Einklang mit Art. 37 Abs. 4 FrSV auf den 24. Februar 2023 verlängert.
8. Das BLW hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2022, der Kt. BE mit Schreiben vom 3. Januar 2023 und 18. Januar 2023, der Kt. BS mit Schreiben vom 31. Januar 2023 und 6. Februar 2023, die EKAH mit Schreiben vom 10. Februar 2023, das BAG mit Schreiben vom 17. Februar 2023, die EFBS mit Schreiben vom 23. Februar 2023 und das BLV mit Schreiben vom 23. Februar 2023 zum Gesuch Stellung genommen.
9. Mit Nachricht vom 15. März 2023 hat das BAFU um die Klärung einer möglichen Zell-zu-Zell-Übertragung des freizusetzenden Impfstoffs gebeten. Mit Schreiben vom 15. März 2023 hat der Gesuchsteller die Anfrage anhand zusätzlicher Daten beantwortet. Da die Daten die Annahmen im Gesuch stützen, hat das BAFU sie mit Schreiben vom 16. März 2023 den Fachstellen nach Ziffer 6 lediglich zur Information zukommen lassen.

## **B. ERWÄGUNGEN**

### **1 Rechtliche Grundlagen**

10. Gentechnisch veränderte Organismen sind nach Artikel 5 Absatz 2 des Bundesgesetzes vom 21. März 2003 über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (Gentechnikgesetz, GTG; SR 814.91) Organismen, deren genetisches Material so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt. Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe d in Verbindung mit Anhang 1 der Verordnung vom 10. September 2008 über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Freisetzungsverordnung, FrSV; SR 814.911) konkretisiert diese Definition. Als gentechnische Verfahren gelten demnach insbesondere Nukleinsäuren-Rekombinationstechniken, bei denen durch die Insertion von Nukleinsäuremolekülen in bakteriellen Plasmiden neue Kombinationen von genetischem Material gebildet und in einen Empfängerorganismus eingesetzt werden.
11. Nach Artikel 6 Absatz 1 GTG darf mit gentechnisch veränderten Organismen nur so umgegangen werden, dass sie, ihre Stoffwechselprodukte oder ihre Abfälle den Menschen, die Tiere oder die Umwelt nicht gefährden können (Art. 6 Abs. 1 Bst. a GTG), und die biologische Vielfalt und deren nachhaltige Nutzung nicht beeinträchtigen (Art. 6 Abs. 1 Bst. b GTG). Nach Artikel 6 Absatz 2 GTG dürfen gentechnisch veränderte Organismen im Versuch freigesetzt werden, wenn die angestrebten Erkenntnisse nicht durch Versuche in geschlossenen Systemen gewonnen werden können, der Versuch auch einen Beitrag zur Erforschung der Biosicherheit von gentechnisch veränderten Organismen leistet, sie keine gentechnisch eingebrachten Resistenzgene gegen in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzte Antibiotika enthalten, und nach dem Stand der Wissenschaft eine Verbreitung dieser Organismen und ihrer neuen Eigenschaften ausgeschlossen werden kann, und wenn die Grundsätze von Artikel 6 Absatz 1 GTG nicht in anderer Weise verletzt werden können (Buchstaben a–d).
12. Wer gentechnisch veränderte Organismen, die nach Artikel 12 GTG nicht in Verkehr gebracht werden dürfen, im Versuch freisetzen will, benötigt dafür eine Bewilligung des Bundes (Art. 11 Abs. 1 GTG). Nach Artikel 11 Absatz 2 GTG bestimmt der Bundesrat die Anforderungen und das Verfahren. Diese sind in der Freisetzungsverordnung konkretisiert.
13. Nach Artikel 7 Absatz 1 FrSV muss der Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen in der Umwelt so erfolgen, dass dadurch weder Menschen, Tiere und Umwelt gefährdet noch die biologische Vielfalt und deren nachhaltige Nutzung beeinträchtigt werden. «Umgang in der Umwelt» umfasst sämtliche beabsichtigte Tätigkeiten mit Organismen ausserhalb des geschlossenen Systems (Art. 3 Abs. 1 Bst. i FrSV). Die Freisetzungsverordnung nennt in nicht abschliessender Weise Beispiele, wie der Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen zu erfolgen hat; nämlich so, dass die Gesundheit von Menschen und Tieren nicht gefährdet werden kann, insbesondere nicht durch toxische oder allergene Stoffe oder durch die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen (a.), dass die gentechnisch veränderten Organismen sich in der Umwelt nicht unkontrolliert verbreiten und vermehren können (b.), dass keine unerwünschten Eigenschaften an andere Organismen dauerhaft weitergegeben werden können (c.), dass die Populationen geschützter Organismen, insbesondere solcher, die in den Roten Listen aufgeführt sind, oder für das betroffene Ökosystem wichtiger Organismen, insbesondere solcher, die für das Wachstum und die Vermehrung von Pflanzen wichtig sind, nicht beeinträchtigt werden (d.), dass keine Art von Nicht-Zielorganismen in ihrem Bestand gefährdet werden kann (e.), dass der Stoffhaushalt der Umwelt nicht schwerwiegend oder dauerhaft beeinträchtigt wird (f.), dass wichtige Funktionen des be-

troffenen Ökosystems, insbesondere die Fruchtbarkeit des Bodens, nicht schwerwiegend oder dauerhaft beeinträchtigt werden (g.) und dass bei Freisetzungsversuchen keine der neuen Eigenschaften, die auf die gentechnische Veränderung zurückgehen, an die Wildflora oder -fauna dauerhaft weitergegeben werden kann (h.).

14. Darüber hinaus sehen Artikel 7 Absatz 2 sowie Artikel 8 und 9 FrSV spezifische Anforderungen an den direkten Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen in der Umwelt vor. Der «direkte Umgang mit Organismen in der Umwelt» umfasst den Umgang mit Organismen in der Umwelt, ausgenommen der Umgang mit Arznei-, Lebens- und Futtermitteln (Art. 3 Abs. 1 Bst. j FrSV). Artikel 7 Absatz 2 legt fest, mit welchen gentechnisch veränderten Organismen nicht direkt in der Umwelt umgegangen werden darf. Gemäss Artikel 8 FrSV darf mit gentechnisch veränderten Organismen in besonders empfindlichen und schützenswerten Lebensräumen und Landschaften nur umgegangen werden, wenn sie der Behebung oder Verhinderung einer Gefährdung dienen. Artikel 9 FrSV regelt die Massnahmen, die bei einem direkten Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen in der Umwelt zum Schutz der Produktion von Erzeugnissen ohne gentechnisch veränderte Organismen zu treffen sind.

15. Nach Artikel 11 FrSV muss, wer bewilligungspflichtige gentechnisch veränderte Organismen im Versuch freisetzen will, hinreichende finanzielle Mittel zur Feststellung, Verhinderung oder Behebung von Gefährdungen und Beeinträchtigungen durch gentechnisch veränderte Organismen sicherstellen. Die Sicherstellung der gesetzlichen Haftpflicht beträgt 10 Millionen Franken zur Deckung von Personen- und Sachschäden (Art. 30 GTG) und eine Million Franken zur Deckung von Umweltschäden (Art. 31 GTG). Von der Sicherstellungspflicht befreit sind der Bund und seine öffentlich-rechtlichen Körperschaften und Anstalten, sowie die Kantone und ihre öffentlich-rechtlichen Körperschaften und Anstalten, sofern die Kantone für deren Verbindlichkeiten haften (Art. 11 Abs. 5 Bst. a und b FrSV).

16. Nach Artikel 17 Buchstabe a FrSV benötigt eine Bewilligung des BAFU, wer gentechnisch veränderte Organismen im Versuch freisetzen will. Eine Ausnahme von der Bewilligungspflicht gilt für den Fall, dass die gentechnisch veränderten Organismen bereits für eine bestimmte direkte Verwendung in der Umwelt nach Artikel 25 FrSV bewilligt sind und mit dem Freisetzungsversuch weitere Erkenntnisse für dieselbe Verwendung angestrebt werden (Art. 18 Abs. 1 FrSV).

17. Artikel 19 FrSV hält die Anforderungen an das Bewilligungsgesuch für einen Freisetzungsversuch mit gentechnisch veränderten Organismen fest. So muss das Gesuch alle erforderlichen Angaben enthalten, die belegen, dass durch den Freisetzungsversuch die Anforderungen nach den Artikeln 7–9 und 11 FrSV nicht verletzt werden können. Das Gesuch muss insbesondere folgende Unterlagen enthalten:

- eine Beschreibung des Versuchs mit mindestens folgenden Angaben: Angaben zum Ziel und zum Kontext des Versuchs, Begründung, warum die angestrebten Erkenntnisse nicht durch Versuche im geschlossenen System gewonnen werden können, Darstellung der zu erwartenden neuen wissenschaftlichen Ergebnisse über die Auswirkungen auf Menschen, Tiere, Umwelt, biologische Vielfalt und deren nachhaltige Nutzung sowie über die Wirksamkeit von Sicherheitsmassnahmen, die dank dem Versuch gewonnen werden können (a.);
- ein technisches Dossier mit den Angaben nach Anhang IIIA oder IIIB der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates, jedoch ohne Ausführungen zu den Überwachungsplänen (b.);
- die Ergebnisse früherer Versuche, insbesondere Ergebnisse von Vorversuchen im geschlossenen System, die der Abklärung der biologischen Sicherheit dienen, Daten, Ergebnisse und Beurteilungen von Freisetzungsversuchen, die mit den gleichen Organismen oder deren Empfängerorganismen unter vergleichbaren klimatischen Bedingungen und bei vergleichbarer Fauna und Flora durchgeführt wurden (c.);
- die Risikoermittlung und -bewertung nach Anhang 4 FrSV (d.);
- einen Überwachungsplan, mit dem die Gesuchstellerin oder der Gesuchsteller überprüfen wird, ob die Annahmen der Risikoermittlung und -bewertung nach Anhang 4 FrSV zutreffen und ob die Massnahmen zur Einhaltung der Grundsätze nach den Artikeln 6 Absätze 1 und 2 sowie 7 GTG ausreichen, und der mindestens folgende Angaben umfasst: Art, Spezifität, Empfindlichkeit und Verlässlichkeit der Methoden, Dauer und Häufigkeit der Überwachung (e.);
- eine Interessenabwägung nach Artikel 8 GTG, die zeigt, dass durch die gentechnische Veränderung des Erbmaterials bei Tieren und Pflanzen die Würde der Kreatur nicht missachtet worden ist (f.);
- ein Informationskonzept, das darüber Auskunft gibt, wie, wann und wo die Öffentlichkeit über Gegenstand, Zeitpunkt und Ort des geplanten Freisetzungsversuchs informiert wird (g.);
- den Nachweis, dass die Sicherstellungspflichten erfüllt sind (h.).

18. Nach Artikel 19 Absatz 3 FrSV kann in der Dokumentation der Ergebnisse früherer Versuche nach Absatz 2 Buchstabe c Ziffer 2 auf Daten oder Ergebnisse einer anderen Gesuchstellerin oder eines anderen Gesuchstellers verwiesen werden, sofern diese oder dieser schriftlich zugestimmt hat. Ausserdem kann das BAFU auf einzelne Angaben des technischen Dossiers nach Absatz 2 Buchstabe b verzichten, wenn die Gesuchstellerin oder der Gesuchsteller nachweisen kann, dass diese Angaben zur Beurteilung des Gesuchs nicht erforderlich sind (Art. 19 Abs. 4 FrSV). Nach Artikel 19 Absatz 5 kann ein einziges Gesuch eingereicht werden, wenn ein Freisetzungsversuch zum gleichen Zweck und innerhalb eines begrenzten Zeitraums mit einem gentechnisch veränderten Organismus an verschiedenen Orten (a.) oder mit einer Kombination von Organismen am gleichen Ort oder an verschiedenen Orten (b.) durchgeführt wird.

19. Nach Artikel 22 FrSV kann für Freisetzungsversuche mit gentechnisch veränderten Organismen ein vereinfachtes Bewilligungsverfahren beantragt werden, wenn bereits ein Freisetzungsversuch mit vergleichbaren möglichen Gefährdungen und Beeinträchtigungen in der Schweiz bewilligt wurde, insbesondere wenn die gleichen Organismen betroffen sind (a.), oder wenn die gentechnisch veränderten Organismen aus einer Kreuzung zweier bereits für das Inverkehrbringen zur direkten Verwendung in der Umwelt bewilligter Organismen hervorgegangen sind und gezeigt werden kann, dass die Summe der Eigenschaften der Kreuzung sich nicht von der Summe der Eigenschaften der bewilligten Organismen unterscheidet (b.). Für dieses vereinfachte Bewilligungsverfahren müssen mindestens die Unterlagen nach Artikel 19 Absatz 2 Buchstaben a, d, e und h FrSV eingereicht werden (Art. 22 Abs. 2 FrSV). Nach Artikel 39 FrSV kann das BAFU im vereinfachten Bewilligungsverfahren auf die Einreichung der Unterlagen nach Artikel 19 Absatz 2 Buchstabe b, c, f und g verzichten und die Fristen zur Stellungnahme abkürzen.

20. Wird ein Bewilligungsgesuch für einen Freisetzungsversuch mit gentechnisch veränderten Organismen nach Artikel 17 FrSV eingereicht, so prüft das BAFU nach Artikel 36 FrSV, ob die eingereichten Unterlagen (Art. 19 FrSV) für die Beurteilung des Gesuchs vollständig sind. Sind die Unterlagen unvollständig, so weist es diese mit Angabe der noch fehlenden Informationen zur Ergänzung oder Überarbeitung an die Gesuchstellerin oder den Gesuchsteller zurück. Das BAFU publiziert den Eingang des Gesuchs im Bundesblatt, sobald das Gesuch vollständig ist, und sorgt dafür, dass die nicht vertraulichen Akten während 30 Tagen zur Einsicht am Sitz des BAFU sowie in der Gemeinde, in welcher der Freisetzungsversuch stattfinden soll, aufliegen (Art. 36 Abs. 2 FrSV). Wer nach den Vorschriften des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG; SR 172.021) Parteirechte beansprucht, muss während der Auflagefrist schriftlich, mit Angaben zur Parteistellung, Einsprache erheben (Art. 29d<sup>bis</sup> Abs. 2 USG; Art. 36 Abs. 3 FrSV). Nach Artikel 36 Absatz 4 FrSV kann während der dreissigtägigen Auflagefrist zudem jede weitere Person zu den Akten schriftlich Stellung nehmen. Ausserdem kann das BAFU an öffentlichen Orientierungsveranstaltungen teilnehmen und dabei über den Ablauf des Verfahrens orientieren (Art. 36 Abs. 5 FrSV).

21. Das BAFU prüft das Gesuch (Art. 37 FrSV). Gleichzeitig mit der Publikation des Gesuchseingangs im Bundesblatt (Art. 36 Abs. 2 FrSV) unterbreitet es das Gesuch den Fachstellen zur Beurteilung in ihrem Zuständigkeitsbereich und zur Stellungnahme innerhalb von 50 Tagen. Die Fachstellen sind das Bundesamt für Gesundheit (BAG), das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV), das Bundesamt für Landwirtschaft (BLW), die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS) und die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) und die vom betroffenen Kanton bezeichnete Fachstelle. Das BAFU stellt den Fachstellen allfällige Eingaben nach Artikel 36 Absätze 3 und 4 zu (Art. 37 Abs. 2 FrSV). Die Stellungnahmen der Fachstellen stellt das BAFU den Parteien zur Stellungnahme und den Fachstellen wechselseitig zur Kenntnis zu (Art. 37 Abs. 3 FrSV). Zeigt sich bei der Prüfung, dass die eingereichten Unterlagen zur Beurteilung des Gesuchs nicht ausreichen, so verlangt das BAFU unter Angabe einer Begründung von der Gesuchstellerin oder vom Gesuchsteller zusätzliche Unterlagen und holt dazu die Stellungnahmen der Parteien und der Fachstellen ein. In diesem Fall verlängert sich die Frist entsprechend (Art. 37 Abs. 4 FrSV). Das Staatssekretariat für Wirtschaft (seco) sowie die Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (SUVA) werden vom BAFU auf Anfrage über das Gesuch informiert (Art. 37 Abs. 5 FrSV).

22. Nach Artikel 38 FrSV bewilligt das BAFU den Freisetzungsversuch unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der Parteien und der Fachstellen in der Regel innerhalb von drei Monaten nach der Publikation des Gesuchseingangs im Bundesblatt zuzüglich der Fristverlängerung, wenn die Beurteilung des Gesuchs, insbesondere der Risikobewertung nach Anhang 4 FrSV, ergibt, dass:

- nach dem Stand von Wissenschaft und Erfahrung der Freisetzungsversuch Menschen, Tiere und Umwelt nicht gefährden kann und die biologische Vielfalt sowie deren nachhaltige Nutzung nicht beeinträchtigt (Art. 7 und 8 FrSV);
- die angestrebten Erkenntnisse nicht durch weitere Versuche im geschlossenen System gewonnen werden können;

- die Produktion von Erzeugnissen ohne gentechnisch veränderte Organismen sowie die Wahlfreiheit der Konsumentinnen und Konsumenten nicht beeinträchtigt werden (Art. 9 FrSV);
- die Beurteilung des Gesuchs, insbesondere aufgrund der Interessenabwägung nach Artikel 8 GTG, ergibt, dass die Würde der Kreatur bei den verwendeten Tieren oder Pflanzen durch die gentechnische Veränderung nicht missachtet worden ist;
- nachgewiesen wird, dass im Hinblick auf den direkten Umgang in der Umwelt der Freisetzungsversuch zur Erforschung der Biosicherheit gentechnisch veränderter Organismen beiträgt,
- der Freisetzungsversuch aufgrund der Beurteilung des Gesuchs, insbesondere aufgrund der Risikobewertung, nach den von BAG, BLV und BLW zu vollziehenden Gesetzen zulässig ist und diese Ämter der Durchführung des Freisetzungsversuchs zustimmen (Art. 38 Abs. 1 Bst. a-d FrSV).

Nach Artikel 38 Absatz 2 FrSV verknüpft das BAFU die Bewilligung mit den erforderlichen Bedingungen und Auflagen zum Schutz des Menschen, der Umwelt, der biologischen Vielfalt und deren nachhaltiger Nutzung. Es kann insbesondere verlangen, dass:

- das Versuchsgebiet gekennzeichnet, eingezäunt oder besonders abgesichert wird,
- anordnen, dass auf Kosten der Gesuchstellerin oder des Gesuchstellers zusätzlich zum Überwachungsplan (Art. 19 Abs. 2 Bst. e FrSV) das Versuchsgebiet und dessen Umgebung während und nach dem Versuch überwacht sowie Proben genommen und untersucht werden,
- anordnen, dass die Durchführung und Überwachung des Versuchs auf Kosten der Gesuchstellerin oder des Gesuchstellers von einer Begleitgruppe (Art. 41 Abs. 2 FrSV) kontrolliert wird,
- Zwischenberichte verlangen;
- verlangen, dass ihm die für die Kontrollen erforderlichen Proben, Nachweismittel und -methoden zur Verfügung gestellt werden (Art. 38 Abs. 2 Bst. a-e FrSV).

Das BAFU stellt den Entscheid den Parteien und den Fachstellen zu und macht diesen über automatisierte Informations- und Kommunikationsdienste öffentlich zugänglich (Art. 38 Abs. 3 FrSV).

23. Nach Artikel 41 FrSV überwacht das BAFU die Durchführung der Freisetzungsversuche und verfügt die erforderlichen Massnahmen. Es kann zu diesem Zweck eine Begleitgruppe einsetzen, in der insbesondere der Kanton, in dem der Freisetzungsversuch stattfindet, Einsitz nehmen kann. Die Begleitgruppe hat folgende Aufgaben (Art. 41 Abs. 2 FrSV): Sie kontrolliert durch Stichproben die Durchführung des Freisetzungsversuchs vor Ort und überprüft dabei insbesondere die Einhaltung der mit der Bewilligung verknüpften Bedingungen und Auflagen; sie hat dabei insbesondere unangemeldeten Zugang zum Ort des Freisetzungsversuchs, kann Proben nehmen und hat Einsicht in alle Unterlagen (a.); sie benachrichtigt das BAFU umgehend über Abweichungen von den mit der Bewilligung verknüpften Bedingungen und Auflagen oder über andere sicherheitsrelevante Beobachtungen und Feststellungen (b.); sie kann mit Zustimmung des BAFU die Öffentlichkeit über ihren Auftrag und das geplante Vorgehen orientieren (c.); sie führt Protokoll über ihre Tätigkeiten sowie über ihre Beobachtungen und Feststellungen (d.) und sie erstellt nach Abschluss des Versuchs einen Bericht über das Ergebnis der Überwachung und übermittelt diesen dem BAFU (e.). Das BAFU informiert die Fachstellen und die Gesuchstellerin oder den Gesuchsteller über das Ergebnis der Überwachung (Art. 41 Abs. 3 FrSV).

## **2 Beurteilung**

### **2.1 Formelles**

#### **2.1.1 Zuständigkeit**

24. Beim Impfstoff, der im Versuch verwendet werden soll, handelt es sich um einen gentechnisch veränderten Organismus nach Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe d FrSV. Gleichzeitig entspricht der rekombinante Impfstoff der Definition für ein Arzneimittel gemäss Artikel 4 Absatz 1 Buchstabe a des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21). Während klinische Versuche am Menschen aufgrund einer spezifischen Regelung nicht unter den Geltungsbereich der FrSV fallen (Art. 2 Abs. 6 Bst. a FrSV), greift die FrSV für klinische Versuche an Tieren. Als nicht verwendungsfertiges Arzneimittel fällt der versuchsweise freizusetzende rekombinante Impfstoff zudem nicht unter den Geltungsbereich der Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21). Der vorgesehene Versuch stellt somit eine versuchsweise Freisetzung im Sinne der FrSV dar und ist nach Artikel 17 Buchstabe a FrSV bewilligungspflichtig. Zuständiges Bundesamt für die Erteilung von Bewilligungen für Freisetzungsversuche mit gentechnisch veränderten Organismen ist nach Artikel 17 und 37 FrSV das BAFU.

## **2.1.2 Einsprachen**

25. Innerhalb der dreissigtägigen Frist sind keine Einsprachen eingegangen.

## **2.2 Materielles**

### **2.2.1 Stellungnahmen der Fachstellen**

#### **2.2.1.1 Kommissionen und kantonale Fachstellen**

#### **Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS)**

26. In ihrer Stellungnahme erinnert die EFBS daran, dass das Ausmass des aktuellen H5N1-Ausbruchs sehr gross sei und nicht nur enorme wirtschaftliche Schäden, sondern auch grosses Leiden verursache, da das Virus für Vögel hochansteckend und für die betroffenen Tiere lebensbedrohlich sei. Beeinträchtigt seien auch diverse Zoovögel, die durch Wildvögel angesteckt werden könnten und, um das Risiko einer solchen Ansteckung zu minimieren, zunehmend eingestallt würden. Dies führe zu gesundheitlichen Problemen und sei mit einer artgerechten Tierhaltung nicht zu vereinbaren.

27. Zudem stelle die aviäre Influenza auch ein Biosicherheitsproblem für den Menschen dar: Zwar seien bis anhin bei wiederholten H5N1-Ausbrüchen seit 2003 nur rund 850 Menschen betroffen gewesen – die Hälfte der Fälle sei dabei tödlich verlaufen – und beim aktuellen Ausbruch seien bis jetzt nur zwei Fälle einer milden Infektion bekannt. Falls ein Wirt aber gleichzeitig mit H5N1 und Schweine- oder Humaninfluenza-Viren infiziert würde, könne nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einem Austausch von Segmenten kommen könnte und die Übertragbarkeit auf den Menschen dadurch verbessert würde. In einem Worst-Case-Szenario könne allenfalls sogar ein pandemisches Virus entstehen. Eine Impfung, die die Ausbreitung von H5N1 verringern könne, erachte die EFBS daher als sehr sinnvoll. Dass auch eine Impfung für Zoovögel einer Nachfrage entspreche, äussere sich unter anderem darin, dass verschiedene andere Zoos Interesse an dem beantragten Freisetzungsversuch zeigten.

28. Auch die Wahl des Vektors scheine sinnvoll zu sein. VSV, das in Mittelamerika und den Südstaaten der USA endemisch sei, werde beispielsweise über Sandfliegen übertragen und sei bei Vögeln noch nie gefunden worden, so dass eine Reversion des Impfvektors zu einem vermehrungsfähigen Wildtyp-Virus so gut wie ausgeschlossen werden könne. Dass bei Vögeln keine bestehende Immunität gegenüber VSV vorhanden sei, könne mit ein Grund sein für die bei Hühnern bereits beobachtete tendenziell gute Immunantwort gegenüber VSV-Vektoren.

29. Der geplante Versuch sei auch insofern relevant, als untersucht werden solle, ob Zoovögel auf den Impfvektor gleich reagierten wie die im Rahmen der Untersuchung im geschlossenen System geimpften Hühner und ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen Zoovögeln gebe. In einer führenden Studie sei gezeigt worden, dass verschiedene Arten auf eine Impfung mit inaktivierten Influenzaviren sehr unterschiedlich reagierten: so hätten Flamingos einen eher hohen Titer an neutralisierenden Antikörpern aufgewiesen, während Pelikane nur eine sehr geringe Immunantwort gezeigt hätten. Die Impfeffizienz und die vorhandene Grundimmunität sollten anhand der Menge produzierter neutralisierender Antikörper untersucht werden, welche gut mit dem Schutz korrelierten. Dazu werde das Serum der Tiere vor der ersten Immunisierung, je vier Wochen nach der ersten und der zweiten Immunisierung sowie nach sechs und zwölf Monaten auf entsprechende Antikörper untersucht. Die Untersuchung der Prä-Immunseren solle eine bereits bestehende Exposition der Zoovögel gegenüber Wildtyp-Viren aufzeigen. Der Nachweis des Nukleoprotein-Antigens des Influenza-Virus diene dazu, eine natürliche Infektion von einer Impfung zu unterscheiden, was eine Voraussetzung für eine mögliche spätere Kommerzialisierung des Impfstoffs sei.

30. Influenzaviren des Subtyps H5N1 würden sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt von Wildvögeln vermehren und mit dem Kot ausgeschieden. Im Wasser würden sie mehrere Monate überleben und könnten für weitere Ansteckungen verantwortlich sein. In Proben aus Gewässern, in denen sich H5N1-positive Wasservögel aufgehalten hätten, könne das Virus per RT-qPCR nachgewiesen werden. Aus Sicht der EFBS sei es daher sehr wichtig, dass der ausgeschiedene Kot der geimpften Vögel zu verschiedenen Zeitpunkten gesammelt und auf verschiedene Vektor-RNA untersucht werde.

31. Die EFBS stimmt mit der Einschätzung des Gesuchstellers überein, dass der Impfvektor VSVΔG-HA ein sehr gutes Biosicherheitsprofil aufweise und sich in den Studien im geschlossenen System als sehr wirksam erwiesen habe. Biosicherheitsrelevante Faktoren wie die Vermehrung und Ausscheidung des Impfvektors seien bereits im geschlossenen System untersucht worden, wo gezeigt werden konnte, dass sich der Impfvektor nicht vermehren könne und nicht ausgeschieden werde; beides sei zudem nochmals Gegenstand der geplanten Untersuchungen. Die EFBS kommt zum Schluss, dass der beantragte Freisetzungsversuch ein sehr geringes Risiko für Mensch, Tier und Umwelt darstelle und sich eine Anwendung bei Zootieren rechtfertigen lasse. Sie stimmt der Durchführung einstimmig zu.

**Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH)**

32. Die EKAH begrüsst in ihrer Stellungnahme den Versuch, sofern die Risiken sowohl für die Tiere als auch für die Umwelt soweit ausgeschlossen werden könnten, wie dies der Gesuchsteller bekräftigte. Erstens seien die Tiere einer sehr hohen Belastung ausgesetzt, wenn Massnahmen gegen eine Verbreitung der aviären Influenza ergriffen werden müssen (wildvogelgeschützte Unterbringung, Quarantäne oder Keulen). Zweitens könne der Ansatz eine Chance darstellen, einen Beitrag zur Bekämpfung des Biodiversitätsverlusts zu leisten. In diesem Kontext sei aus ethischer Sicht vertiefter über eine Verantwortung des Staates nachzudenken, um auch im Bereich der Entwicklung und Produktion von Veterinärimpfstoffen Anreize zu schaffen, wenn hohe Güter wie etwa Arten- und Biodiversitätsschutz betroffen seien, aber wirtschaftliche Interessen fehlten.

**Wirtschafts-, Energie- und Umweltdirektion des Kantons Bern, Kantonales Laboratorium und Amt für Veterinärwesen**

33. Das Kantonale Laboratorium Bern als kantonale Fachstelle für die Biosicherheit hat keine Bemerkungen zum Versuch.

34. Das Amt für Veterinärwesen begrüsst den Versuch ausdrücklich, da die Vogelgrippefälle in Europa in den letzten zwei Jahren drastisch zugenommen hätten. Die Schutzmassnahmen, die im Februar 2022 zur Begrenzung eines Ausbruchs der Vogelgrippe ergriffen wurden, hätten zu relevanten Einschränkungen des Tierwohls und in Einzelfällen zu Tierverlusten geführt. Die Haltung einiger bedrohter Wildvogelarten, die an Erhaltungszuchtprogrammen beteiligt seien, sei durch die Vogelgrippe in Frage gestellt. Eine wirksame Impfung gegen die Vogelgrippe scheine aktuell die einzige Perspektive, die mittelfristig die Haltung gewisser bedrohter Wildvogelarten im Zoo weiterhin ermöglichen könne.

35. Der freizusetzende Impfstoff habe sich im Versuch beim Huhn als äusserst wirksam erwiesen und habe die Hühner vollständig geschützt, ohne dass die geimpften Tiere Viren ausschieden. Sollte der Impfstoff bei Wildvögeln ähnlich wirksam sein, wäre dies ein Durchbruch für die weitere Haltung bedrohter Wildvogelarten in Zoos. Der freizusetzende Impfstoff erlaube die Unterscheidung von geimpften und natürlich infizierten Tieren. Damit erfülle er im Gegensatz zu früheren Impfstoffen eine wichtige Grundvoraussetzung für den Einsatz eines Impfstoffs. Die gentechnischen Veränderungen an VSV würden sicherstellen, dass sich in den zu impfenden Vögeln kein infektiöses Virus bilde. Es bestehe deshalb kein Risiko, dass sich der Vektor unkontrolliert weiterverbreite. Der freizusetzende Impfstoff basiere auf demselben Vektor und derselben Technologie wie ein für den humanen Gebrauch zugelassener Ebola-Impfstoff.

36. Aus Sicht des Amtes für Veterinärwesen des Kantons Bern ist daher vom geplanten Freisetzungsvorhaben ein hoher Erkenntnisgewinn und im günstigen Fall ein grosser Nutzen zu erwarten, der mittelfristig weit über die Anwendung bei bedrohten Wildvogelarten im Zoo hinausgehen könne. Aufgrund der bekannten Technologie stehe dieser Nutzen einem äusserst geringen Risiko gegenüber.

**Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt, Kantonales Laboratorium**

37. Das Kantonale Laboratorium Basel-Stadt hält nach Rücksprache mit dem Kantonalen Veterinäramt Basel-Stadt fest, das Gesuch sei sehr sorgfältig und vollständig ausgearbeitet worden. Die Entwicklung des viralen Vektors sei nachvollziehbar und mit experimentellen Daten belegt. Die Risikoermittlung sei nachvollziehbar beschrieben und wissenschaftlich belegt. Aufgrund der experimentellen Resultate und der Risikoermittlung könne von einem sicheren Impfstoff ausgegangen werden. Die Versuchsanlage, die Sicherheitsmassnahmen und das Monitoring seien ausführlich beschrieben, das Kantonale Laboratorium habe keine Sicherheitslücken feststellen können. Es sei plausibel, dass eine Gefährdung und Beeinträchtigung des Menschen, der Tiere oder der Umwelt sowie der biologischen Vielfalt und deren nachhaltigen Nutzung ausgeschlossen werden könne. Ein erfolgreicher Versuch werde einen wichtigen Paradigmenwechsel in der Schweizer Tierseuchenbekämpfung darstellen, was das Kantonale Laboratorium Basel-Stadt aus Sicht der Ethik, der Ökonomie und des Artenschutzes entschieden unterstütze.

38. Das Kantonale Laboratorium Basel-Stadt kommt zum Schluss, dass die Anforderungen und Schutzziele nach den Artikeln 7-9 und 11 FrSV erfüllt würden. Es stimmt daher dem Antrag des Gesuchstellers für die Durchführung von Impfversuchen im Zoologischen Garten Basel zu. Es beantragt die Bewilligung des vorliegenden Gesuchs und dass der Gesuchsteller auf die vollumfängliche Einhaltung der im Gesuch erwähnten Sicherheitsmassnahmen hinzuweisen sei.

## 2.2.1.2 Stellungnahmen der Bundesämter

### Bundesamt für Gesundheit (BAG)

39. In seiner Stellungnahme weist das BAG darauf hin, dass der rekombinante Impfstoff intramuskulär verabreicht werde, die Replikation und Translation der viralen RNA ausschliesslich im Zytoplasma der infizierten Zelle statfinde und keine Tochtreviren gebildet würden. Eine Rekombination mit verwandten Viren wie zum Beispiel Rhabdoviren sei bis heute nicht beobachtet und VSV Wildtyp-Viren seien bis heute bei Vögeln nicht gefunden worden. Deshalb sei es unwahrscheinlich, dass durch Rekombination mit verwandten Viren oder mit VSV replikationskompetente, rekombinante Viren entstehen könnten. Bei einer Infektion eines Menschen infolge eines Unfalls, zum Beispiel durch versehentliche Injektion, sei nicht von einer Gefährdung der menschlichen Gesundheit auszugehen, da sowohl das Virus als auch das Transgen keine toxischen Wirkungen aufwiesen. Das Entweichen des Impfstoffs bei der Immunisierung der Tiere könne nicht ausgeschlossen werden. Sollte dies bemerkt werden, stünden alkoholische Desinfektionsmittel bereit, um den ausgetretenen Impfstoff zu inaktivieren.
40. Aufgrund der vom Gesuchsteller eingereichten Unterlagen und der obigen Erwägungen kommt das BAG zum Schluss, dass die Durchführung des Freisetzungsversuchs nach heutiger Beurteilung keine Gefährdung der Bevölkerung darstelle. Es stimmt daher dem Versuch zu. Das BAG sei unverzüglich über neue Erkenntnisse bezüglich Risiken für die Gesundheit der Bevölkerung zu informieren.

### Bundesamt für Landwirtschaft (BLW)

41. Das BLW weist in seiner Stellungnahme darauf hin, die Anzahl getesteter Tiere sei vergleichsweise gering, was für einen Impfstoff dieser Art keine besonderen Risiken zu bergen scheine, und hat keine besonderen Bemerkungen zum beantragten Versuch.

### Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV)

42. Das BLV hält fest, im beantragten Versuch solle der vermehrungsunfähige virale Vektorimpfstoff VSVΔG-HA bei Zoovögeln zum Einsatz kommen. Gemäss den Angaben des Gesuchstellers könne aufgrund einer genetischen Modifikation in den zu impfenden Vögeln kein infektiöses Virus gebildet werden, was die Weitergabe des viralen Vektors ausschliesse. Ausserdem sei die Vesikuläre Stomatitis weder in der Schweiz noch in der EU als Tierseuche gelistet. Die Prüfung des Gesuchs habe keinen Hinweis auf eine Gefährdung der Gesundheit des Menschen über die Lebensmittelkette durch die versuchsweise Freisetzung von VSVΔG-HA gemäss Beschreibung durch den Gesuchsteller ergeben. Ebenso bestehe kein Hinweis auf eine Gefährdung der tierischen Gesundheit. Das BLV hat deshalb keine Einwände gegen die Durchführung des Versuchs gemäss Beschreibung im Dossier.

## 2.2.2 Beurteilung durch das BAFU

Das BAFU beurteilt das Gesuch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der Fachstellen wie folgt:

### 2.2.2.1 Grundsätzliches

#### Rahmen der Beurteilung

43. Der freizusetzende Impfstoff wurde hergestellt, indem VSV die Sequenz für das essentielle G-Protein entfernt und eine Sequenz für HA aus Influenza eingeführt wurde. Er gilt somit als gentechnisch veränderter Organismus gemäss Freisetzungsverordnung und seine Freisetzung ist gemäss Artikel 17 Buchstabe a FrSV bewilligungspflichtig. Weil er sich aufgrund der Deletion der Sequenz für das G-Protein nicht verbreiten kann, löst er keine Virämie mit entsprechenden Krankheitssymptomen aus. Das BAFU betrachtet den beantragten Versuch daher nicht zusätzlich als bewilligungspflichtige Freisetzung pathogener Organismen gemäss Artikel 17 Buchstabe b FrSV.
44. Da der Impfstoff ein Arzneimittel ist (siehe Ziffer 24), handelt es sich bei seiner Verwendung gemäss Artikel 3 Absatz 1 Buchstabe j FrSV um einen indirekten Umgang in der Umwelt. Dieser fällt nicht unter die Bestimmungen nach Artikel 7 Absatz 2, Artikel 8 und Artikel 9 FrSV.
45. Das BAFU erteilt Bewilligungen für Freisetzungsversuche mit gentechnisch veränderten Organismen, wenn sie den Anforderungen nach Artikel 38 FrSV genügen (siehe Ziffer 22). Bei weiterführenden Aspekten wie beispielsweise dem Nutzen der Versuche für die Schweiz oder dem Tierwohl handelt es sich um Fragen, die beispielsweise die Tiergesundheitsstrategie respektive die Forschungsfreiheit tangieren und die nicht durch das BAFU im Rahmen des vorliegenden Verfahrens zu beurteilen sind.

Anderweitig notwendige Bewilligungen, beispielsweise für die Durchführung eines Tierversuchs, sind bei der jeweils zuständigen Behörde einzuholen.

### Die neuen Eigenschaften

46. Als Grundlage für den rekombinanten Impfstoff dient der Serotyp Indiana des Virus der vesikulären Stomatitis. Die Symptome der vesikulären Stomatitis ähneln in Huftieren denjenigen der Maul- und Klauenseuche. Unter anderem ruft VSV ausgeprägte Hautläsionen im Bereich des Mauls hervor. In Teilen Zentral- und Südamerikas, wo das Virus endemisch vorkommt, kann es zu beträchtlichen wirtschaftlichen Verlusten in der Rinder-, Pferde- oder Schweinezucht führen (Rozo-Lopez et al. 2018). Beim Menschen kann eine Infektion mit VSV in seltenen Fällen zu grippeähnlichen Symptomen führen, welche für gewöhnlich innerhalb von 3 bis 5 Tagen ohne weitere Komplikationen verschwinden. In Vögeln wurde VSV hingegen noch nie nachgewiesen.

47. Im Labor kann VSV ausserordentlich viele verschiedene Arten von Zellen befallen und sich unter anderem auch in aviären Zellen vermehren. Dies ist auf das in der Virusmembran lokalisierte Glykoprotein G (G-Protein) zurückzuführen, das sowohl die Bindung an Rezeptoren vielfältiger Wirtszellen als auch die Fusion der viralen und der Wirtsmembran vermittelt. Dass vesikuläre Stomatitis in der Umwelt hauptsächlich in Huftieren beobachtet wird, ist vermutlich auf die Verbreitung des Virus durch hämatophage Insekten zurückzuführen. So gelangt VSV primär durch Bisse oder Stiche bestimmter Insekten, beispielsweise Sandfliegen, in die Haut des Wirts. Dort replizieren sich die Viren und gelangen so in das Blut des Wirts (Virämie), wo sie wiederum von hämatophagen Insekten aufgenommen und auf weitere Wirte übertragen werden können. Weil bei einer Erkrankung Hautbläschen und -läsionen mit infektiösen Viren entstehen, kann VSV auch mechanisch auf andere Tiere übertragen werden, beispielsweise wenn ein Tier an einem Wasser- oder Futtertrog über eine Mikroläsion Viren von einem erkrankten Tier aufnimmt (Rozo-Lopez et al. 2018).

48. Der Gesuchsteller hat ausgehend von Wildtyp-VSV folgende gentechnischen Veränderungen durchgeführt:

- Deletion der Sequenz für das VSV G-Protein (VSV $\Delta$ G). Ohne G-Protein können VSV-Partikel nicht an Wirtszellen andocken und fusionieren. Aufgrund dieser Deletion ist VSV nicht mehr infektiös. VSV $\Delta$ G kann daher nur auf Helferzellen vermehrt werden, in welchen das G-Protein durch die Expression eines separaten Plasmids zur Verfügung gestellt wird (Halbherr et al. 2013; Kalhor et al. 2009).
- Insertion einer Sequenz für das Hämagglutinin aus dem hochpathogenen H5N1-Virus A/Pelican/Bern/1/2022, dessen Spaltstelle von einer multibasischen in eine monobasische Spaltstelle umgewandelt wurde (VSV $\Delta$ G-HA). HA ist wie das G-Protein ein Oberflächen-Glykoprotein, das die Bindung an die Plasmamembran der Wirtszelle vermittelt und nach rezeptorvermittelter Endocytose und Ansäuerung der Endosomen die Fusion der viralen Hülle mit der endosomalen Membran induziert. Eine Voraussetzung für die Fusionsaktivität ist, dass eine zelleigene Protease HA an einer bestimmten Position spaltet, der sogenannten Spaltstelle. Wie alle hochpathogenen aviären Influenza-Viren verfügt das HA aus A/Pelican/Bern/1/2022 über eine Spaltsequenz mit mehreren basischen Aminosäuren (multibasisch). Diese wird von einer ubiquitär vorkommenden Protease erkannt, weshalb HPAI-Viren systemische Infektionen auslösen können. Im Gegensatz dazu können niedrigpathogene aviäre Influenza-Viren nur wenige Zelltypen befallen, da ihre monobasische Spaltstelle nur von spezifischen Proteasen bestimmter Zelltypen erkannt wird. Um sicherzustellen, dass das HA-Protein in den Muskelzellen geimpfter Tiere in einer stabilen Konformation verbleibt und seine Antigenität nicht verliert, hat der Gesuchsteller die multibasische Spaltstelle in eine monobasische umgewandelt.

49. Für die gentechnische Veränderung wurde ein Plasmid verwendet, auf dem das Gesamtgenom von VSV vorliegt. Dieses wurde mit Restriktionsenzymen behandelt, welche Sequenzen erkennen, die das VSV G-Gen flankieren. Dadurch wurde das VSV G-Gen entfernt und durch die Sequenz des modifizierten HA-Gens ersetzt. Für die Herstellung des rekombinanten Impfstoffs werden Helferzellen, in denen die Expression des VSV G-Gens induziert werden kann, mit dem VSV $\Delta$ G-HA-Plasmid transfiziert. Während der zweitägigen Inkubationszeit bilden die Helferzellen virale Partikel mit der VSV $\Delta$ G-HA-Genomsequenz und G-Proteinen in der Virushülle. Anschliessend durchlaufen sie einen programmierten Zelltod (Apoptose). Die Zelltrümmer und das für seine RNA-Polymerase verwendete Helfervirus MVA-T7 werden durch Zentrifugation und Filtration entfernt, so dass nur die deutlich kleineren VSV $\Delta$ G-HA-Partikel übrigbleiben. Nach einer weiteren Passage durch Helferzellen wird der Impfstoff tiefgefroren gelagert.

50. Wird der Impfstoff intramuskulär verabreicht, ermöglichen die während des Herstellungsprozesses zur Verfügung gestellten und in die Virushülle eingebauten G-Proteine die Bindung an zelluläre Rezeptoren und nach der Endozytose der Viruspartikel die Fusion mit der endosomalen Membran. Im Cytoplasma der Wirtszelle wird das RNA-Genom einschliesslich des HA-Gens von der viruseigenen RNA-Polymerase repliziert und transkribiert. Die hohe Expression des HA-Antigens führt zum beabsichtigten Aufbau sowohl einer humoralen als auch einer zellulären Immunantwort.

51. Es ist davon auszugehen, dass eine neue Generation von viralen Partikeln entsteht, in dessen Hülle funktionelles HA eingebaut wird (Kretzschmar et al. 1997) und die über den für eine Replikation notwendigen RNA-Polymerase-Komplex verfügen. Allerdings vermögen sich diese Tochterpartikel nicht selbständig von der Wirtszelle zu lösen. Für die Vollendung des Vermehrungszyklus von Influenza-Viren ist nämlich ein weiteres Oberflächenprotein notwendig, die Neuraminidase (NA). Diese löst die Bindung zwischen dem Tochterviren-HA und den daran gebundenen Rezeptoren der Wirtszelle. Wird ein VSVΔG-Vektor sowohl mit HA als auch mit NA bestückt, können sich die viralen Partikel ausgehend von der Wirtszelle verbreiten. Wird nur HA verwendet, bleiben die viralen Partikel mit der Wirtshülle verbunden (Zimmer et al. 2014) und werden nach der Apoptose zusammen mit den restlichen Zelltrümmern beispielsweise von Makrophagen entsorgt. Obwohl der rekombinante Impfstoff also grundsätzlich das Potential für eine Vermehrung birgt, ist seine Verbreitung faktisch unterbunden.

52. Können sich die VSVΔG-HA-Tochterviren nicht von der infizierten Zelle lösen, könnten sie höchstens durch direkten Kontakt auf benachbarte Zellen übergehen. Eine solche Übertragung von Zelle zu Zelle kann in Influenza-Viren in geringem Mass beobachtet werden (Mori et al. 2011). Dabei findet eine HA-vermittelte Infektion der unmittelbar benachbarten Zellen ohne Beteiligung von NA statt. Ähnliches wird beobachtet, wenn VSVΔG-Vektoren mit HA aus HPAI-Viren ausgestattet werden und in Zellkulturen benachbarte Zellen infizieren (Zimmer et al. 2014). Wird hingegen HA mit monobasischen Spaltstellen verwendet, wie sie aus niedrigpathogenen aviären Influenza-Viren bekannt und im rekombinanten Impfstoff vorhanden sind, kann eine Zell-zu-Zell-Übertragung nicht beobachtet werden (Antwort auf Nachfrage vom 15. März 2023). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in den verwendeten Zellkulturen keine Proteasen produziert werden, welche die monobasische Spaltstelle dieser HA-Varianten erkennen. Ob in Muskelzellen von Vögeln Proteasen vorhanden sind, die monobasische Spaltstellen erkennen, ist nicht bekannt. Niedrigpathogene aviäre Influenza-Viren infizieren jedoch typischerweise Epithelzellen des Atem- oder Gastrointestinaltrakts (Klenk 2013). Nach dem aktuellen Stand des Wissens erscheint es also unwahrscheinlich, dass sich der rekombinante Impfstoff in Muskelzellen über eine Zell-zu-Zell-Übertragung verbreiten und anschliessend vermehren könnte. Sollte es dennoch dazu kommen, könnten sich die Tochterpartikel mangels NA dennoch nicht von der befallenen Nachbarzelle lösen und somit auch nicht ins Blut des geimpften Tieres gelangen (Virämie).

53. Beim freizusetzenden Impfstoff handelt es sich streng genommen um einen potentiell vermehrungsfähigen, aber verbreitungsunfähigen viralen Vektor. Da das Unterbinden einer Verbreitung die weitere Vermehrung de facto verunmöglicht, ist es aus Sicht des BAFU zulässig, den Impfstoff als vermehrungsunfähig zu bezeichnen. Die Vermehrungsunfähigkeit ist jedoch ein zentrales Element für die Biosicherheit des beantragten Versuchs, weshalb einer potentiellen Wiederherstellung der Vermehrungsfähigkeit des Impfstoffs bei der Beurteilung der möglichen Risiken besondere Beachtung zu schenken ist.

54. Bei der Herstellung des rekombinanten Impfstoffs werden Helferzellen, ein Helfervirus und verschiedene Plasmide verwendet, die über Antibiotikaresistenzen verfügen. In die viralen Partikel wird jedoch einzig das mit viralem Nukleoprotein assoziierte, negativsträngige VSVΔG-HA-RNA-Genom verpackt. Positivsträngige mRNA, die durch die Expression von Antibiotikaresistenz- oder anderen Genen entsteht, wird daher nicht in die viralen Partikel eingebaut. Durch die an die Produktion anschliessende Zentrifugation, Filtrierung, Passagierung durch Helferzellen und erneute Zentrifugation wird sichergestellt, dass nur VSVΔG-HA-Partikel im freizusetzenden Impfstoff vorhanden sind. Insbesondere ist davon auszugehen, dass im Impfstoff keine VSVΔG-HA-fremde genetische Information vorhanden ist.

55. Bezüglich der genetischen Stabilität des freizusetzenden Impfstoffs ist zu beachten, dass die Replikation genomischer RNA durch die RNA-Polymerase fehlerbehaftet ist und bei wiederholten Passagen des Virus auf Helferzellen zu spontanen Mutationen führen dürfte. Daher beabsichtigt der Gesuchsteller, die gesamte Menge des für den Versuch benötigten Impfstoffs in einem «Batch» herzustellen und für die Freisetzung die dritte oder vierte Passage zu verwenden. Da VSVΔG-HA ausserhalb von Helferzellen verbreitungsunfähig ist, erübrigt sich die Frage nach der genetischen Stabilität des Organismus nach der Freisetzung.

56. Das Vorhandenseins des Vektorimpfstoffs, beispielsweise in ausgeschiedenem Kot oder in Wasserproben, kann direkt durch RT-PCR nachgewiesen werden. RT-PCR ist ein hochempfindliches und zudem hochspezifisches Verfahren, welches die Unterscheidung zwischen Sequenzen des Vektorimpfstoffs und Wildtyp-VSV oder Wildtyp-Influenza ermöglicht (Tolardo et al. 2016). In immunisierten Tieren können die Verweildauer des Vektorimpfstoffs oder die Expression des HA-Antigens nur anhand invasi-

ver Probenahme-Verfahren direkt eruiert werden. Allerdings ist die Produktion HA-spezifischer Antikörper Dosis-abhängig (Halbherr et al. 2013) und kann mittels Hämagglutinationsinhibitions- und Virusneutralisationstests untersucht werden. Die Untersuchung des Serums geimpfter Tiere kann also indirekt Auskunft über die Expression des HA-Antigens geben. Nach der Impfung können geimpfte Tiere von mit Wildtyp-Influenza infizierten Tieren unterschieden werden, da im freizusetzenden Impfstoff kein Nukleoprotein des Influenzavirus vorhanden ist. Mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Tests kann das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Nukleoprotein und somit ein Kontakt mit Wildtyp-Viren nachgewiesen werden.

57. Bisherige Versuche im geschlossenen System haben gezeigt, dass VSVΔG-HA-Partikel in Nierenzellen von Säugern eindringen und zur Produktion von funktionsfähigem HA führen können, ohne NA jedoch nicht ins Zellkulturmedium gelangen (Halbherr et al. 2013; Zimmer et al. 2014). Hühner, denen VSVΔG-HA verabreicht wurde, sind vor einer letalen Infektion mit nasal verabreichten H5N1-Viren geschützt. Ist die verwendete Impfdosis hoch genug, werden nach einer Infektion auch keine H5N1-Viren ausgeschieden oder auf ungeimpfte Hühner übertragen. Nebenwirkungen wurden dabei keine beobachtet (Halbherr et al. 2013).

58. Aktuell gibt es wenige vergleichbare, auf VSVΔG basierende Impfstoffe. Ein Impfstoff gegen Ebola, in dem das G-Protein von VSV durch das Glykoprotein des Ebola Zaire-Virus ersetzt wurde, wurde 2019 in der EU für die Verwendung in Menschen zugelassen (European Medicines Agency 2023). Im Gegensatz zu HA kann das Glykoprotein des Ebola-Virus die Funktion des VSV-G-Proteins zumindest teilweise komplementieren. In geimpften Personen kommt es zu einer vorübergehenden Virämie, bei der die Virenkonzentration im Blut jedoch tief ist. Eine Ausscheidung des Ebola-Impfstoffs ist nicht gänzlich ausgeschlossen, da in seltenen Fällen im Urin oder Speichel eine tiefe Konzentration der viralen RNA nachgewiesen werden kann. In seltenen Fällen kann es zudem zur Bildung von möglicherweise infektiösen Hautbläschen und je nach verabreichter Dosis zu arthritischen Symptomen kommen (Huttner et al. 2015). Eine Übertragung des Ebola-Vektorimpfstoffs von Menschen auf Tiere ist aufgrund der geringen Virenlast in Ausscheidungen unwahrscheinlich, das BAFU empfiehlt jedoch vorsorglich, dass Geimpfte während mindestens sechs Wochen keinen Kontakt zu Nutztieren haben. In Schweinen, welche natürliche Wirte von Wildtyp-VSV sind, kann der Vektorimpfstoff in seltenen Fällen in geringen Mengen ausgeschieden werden (de Wit et al. 2015). Eine Übertragung durch blutsaugende Insekten wie Stech- oder Sandmücken ist unwahrscheinlich, da weder in Zellkulturen noch in lebenden Insekten eine Infektion oder Ausbreitung festgestellt werden konnte (Bergren et al. 2018). Der versuchsweise freizusetzende Influenza-Impfstoff wurde nicht in Menschen, Huftieren oder hämatophagen Insekten getestet. Da HA alleine die Funktion des deletierten G-Proteins jedoch nicht zu komplementieren vermag, ist nicht zu erwarten, dass VSVΔG-HA in grösserem Masse als der auf VSV basierende Ebola-Impfstoff ausgeschieden würde. Zudem ist er im Rahmen des beantragten Versuchs nur zur Verwendung in Wildvögeln bestimmt.

59. Der rekombinante Impfstoff VSVΔG-HA wurde in genotypischer Hinsicht ausführlich beschrieben (Herstellung, Sequenzen) und seine Eigenschaften im geschlossenen System sowohl in Zellkulturen als auch an lebenden Hühnern untersucht. Das BAFU erachtet die vorliegenden Daten für die Beurteilung des beantragten kleinräumigen, zeitlich begrenzten Versuchs als genügend.

## 2.2.2.2 Einzelne Anforderungen

### Notwendigkeit für einen Freisetzungsversuch und Einhaltung des Stufenprinzips

60. Voraussetzung für eine versuchsweise Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen ist, dass die angestrebten Erkenntnisse nicht durch weitere Versuche im geschlossenen System gewonnen werden können. So sind gentechnisch veränderte Organismen aus risikoethischer Sicht schrittweise in die Umwelt freizusetzen, vom Labor über Freisetzungsversuche bis hin zur kommerziellen Freisetzung. Dabei darf jeder Schritt erst dann gegangen werden, wenn man aufgrund der aus dem vorangehenden Schritt gewonnenen Daten über genügend Wissen für eine adäquate Risikobeurteilung des nächsten Schrittes verfügt (EKAH 2012).

61. Die Sicherheit von VSVΔG-HA-Konstrukten in Tieren wurde im geschlossenen System untersucht. Dazu wurden HA-Antigensequenzen aus H5N1-Viren, die 2004 in Japan isoliert worden waren, in den VSVΔG-Vektor eingeführt. Diese «Vorgänger-Impfstoffe» führten in behandelten Hühnern zu einem vollständigen Schutz vor letaler Infektion mit einem nasal verabreichten H5N1-Virusisolat, ohne dass dabei Nebenwirkungen beobachtet wurden. Eine Vermehrung der Impfstoffpartikel wurde nur in Helferzellen, die das fehlende G-Protein zur Verfügung stellen, nicht jedoch in Zellen ohne G-Protein-Komplementierung nachgewiesen (Halbherr et al. 2013; Zimmer et al. 2014).

62. Im beantragten Versuch soll nun untersucht werden, ob der entwickelte Impfstoff verschiedene Vogelarten auch dann schützt, wenn sie über die oral-fäkale Route vielfältigen, in der Umwelt zirkulierenden HPAI-Viren ausgesetzt sind. Damit die Resultate des Freisetzungsversuchs aussagekräftig sein können, muss dabei ein Impfstoff verwendet werden, der voraussichtlich Immunität gegen aktuell zirkulierende H5N1-Stämme verleiht. Zu diesem Zweck hat der Gesuchsteller die HA-Antigensequenz eines 2022 aus einem Pelikan des Tierparks Dählhölzli isolierten H5N1-Virus in den VSVΔG-Vektor eingeführt. Dieser freizusetzende Impfstoff unterscheidet sich einzig in der verwendeten HA-Sequenz von den vorgängig untersuchten Impfstoffen. Seine Wirksamkeit soll vor Beginn des Freisetzungsversuchs im Herbst 2023 im geschlossenen System an Hühnern getestet werden (Schreiben des Gesuchstellers vom 30. Januar 2023). Zudem wird die Verbreitungsunfähigkeit des Impfstoffes im Sinne einer Qualitätssicherung auf jeden Fall vor der Freisetzung geprüft (Gesuch B22001, Teil IV, B.5).

63. Es ist nachvollziehbar, dass für den Freisetzungsversuch die HA-Sequenz eines am Versuchsort möglichst aktuellen H5N1-Stammes verwendet werden soll, was zu zeitlichen Einschränkungen bei den Vorversuchen im geschlossenen System führt. Da die neu verwendete Sequenz sich im Wildtyp-Virus funktionell nicht von den vorgängig verwendeten Sequenzen unterscheidet und die Sequenzen in grossen Teilen konserviert sind, ist davon auszugehen, dass die Resultate aus vorangehenden Versuchen im geschlossenen System auch auf den freizusetzenden Impfstoff übertragen werden können. Die Verbreitungsunfähigkeit des freizusetzenden Impfstoffs ist für die Gewährleistung der Biosicherheit jedoch zentral und vor dem Beginn des Freisetzungsversuchs nachzuweisen. Das BAFU erachtet die Anforderung von Artikel 38 Absatz 1 Buchstabe b FrSV, wonach angestrebte Erkenntnisse eines Freisetzungsversuchs nicht durch Versuche im geschlossenen System gewonnen werden können, als erfüllt.

#### **Achtung der Würde der Kreatur**

64. Bei Tieren und Pflanzen darf durch gentechnische Veränderungen des Erbmateri als die Würde der Kreatur nach Artikel 8 Absatz 1 GTG nicht missachtet werden. Diese wird namentlich dann missachtet, wenn artspezifische Eigenschaften, Funktionen und Lebensweisen erheblich beeinträchtigt werden und dies nicht durch überwiegende schutzwürdige Interessen gerechtfertigt ist (Art. 8 Abs. 1 Satz 2 GTG). Im Rahmen von Freisetzungsversuchen betrifft diese Abklärung nicht den Freisetzungsversuch selbst, sondern die vorausgegangene gentechnische Veränderung des Tieres oder der Pflanze.

65. Für den beantragten Freisetzungsversuch wurden einzig Viren gentechnisch verändert. Weder im Vorfeld zum Versuch noch während der Freisetzung kommt es zur gentechnischen Veränderung von Tieren oder Pflanzen. Somit erübrigt sich die Anforderung von Artikel 38 Absatz 1 Buchstabe c Ziffer 2 FrSV nach Achtung der Würde der Kreatur.

#### **Leistung eines Beitrags zur Biosicherheitsforschung**

66. Eine eigenständige Vermehrung und Verbreitung des freizusetzenden Impfstoffs ausserhalb von Helferzellen ist äusserst unwahrscheinlich (siehe Ziffern 51-52). In Zellkulturen kann sich VSVΔG-HA ohne NA nicht von den Wirtszellen lösen. Zudem wurde in einem vergleichbaren, auf VSV basierenden Ebola-Impfstoff in Menschen und Schweinen trotz dessen Vermehrungsfähigkeit nur eine geringe Ausscheidung des Impfstoffs festgestellt (siehe Ziffer 58). Eine Vermehrung, Verbreitung und Ausscheidung von VSVΔG-HA in geimpften Vögeln ist daher unwahrscheinlich oder nur in geringen Mengen zu erwarten. Ganz auszuschliessen ist dies jedoch nicht, da derzeit keine Daten zur Ausscheidung des freizusetzenden Impfstoffs nach der Behandlung von Vögeln vorliegen.

67. Die Verbreitungsunfähigkeit des Vektorimpfstoffs ist eine für die Biosicherheit zentrale Eigenschaft. Der Gesuchsteller beabsichtigt zu prüfen, ob der Impfstoff auch in verschiedenen Vogelarten und unter Freilandbedingungen nicht ausgeschieden oder auf andere Vögel übertragen wird. Dazu sollen nach den Immunisierungen während 7 Tagen Kot- oder Wasserproben mittels RT-qPCR auf virale Sequenzen hin untersucht werden. Zudem soll anhand von serologischen Tests geprüft werden, ob im gleichen Gehege gehaltene Kontrolltiere Antikörper gegen das HA-Antigen aber nicht gegen das Influenza-Nukleoprotein bilden, obwohl sie nicht immunisiert wurden. Daher erfüllt der Freisetzungsversuch die in Artikel 38 Absatz 1 Buchstabe c Ziffer 3 FrSV aufgestellte Bedingung, wonach der Versuch einen Beitrag zur Erforschung der Biosicherheit des gentechnisch veränderten Impfstoffs zu leisten habe.

#### **Sicherstellung der Haftpflicht**

68. Als Teil der Bundesverwaltung ist der Gesuchsteller nach Artikel 11 Absatz 5 Buchstabe b FrSV von der Sicherstellung der Haftpflicht befreit.

#### **Risikobeurteilung**

69. Die folgende Beurteilung umfasst die Gefahrenidentifikation basierend auf den Eigenschaften der Organismen, den Erfahrungen, die im Umgang mit diesen gewonnen wurden, und den möglichen Wechselwirkungen mit der Umwelt. Die Beurteilung gliedert sich in drei Teile:

- Beurteilung der Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt sowie der biologischen Vielfalt und deren nachhaltigen Nutzung (Art. 7 FrSV);
- Beurteilung des Schutzes besonders empfindlicher oder schützenswerter Lebensräume und Landschaften (Art. 8 FrSV);
- Beurteilung des Schutzes der Produktion ohne gentechnisch veränderte Organismen und der Wahlfreiheit der Konsumentinnen (Art. 9 FrSV).

***Beurteilung der Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt sowie der biologischen Vielfalt und deren nachhaltigen Nutzung***

*Gefährdung der Gesundheit von Menschen und Tieren, insbesondere durch toxische oder allergene Stoffe oder durch die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen*

70. Im freizusetzenden Impfstoff sind weder Antibiotika-Resistenzgene (siehe Ziffer 54) noch bekannte Allergene vorhanden. Die Wahrscheinlichkeit, dass virale Antigene in einem viralen Vektor, der hauptsächlich intrazellulär aktiv ist, zu einer extrazellulären allergischen Reaktion führen, ist äusserst gering. HA-Antigene aus humanen Influenzaviren werden in Impfungen gegen die saisonale Grippe im Menschen verwendet, ohne dass es in einem Ausmass zu allergischen Reaktionen kommt, die die Sicherheit der Impfstoffe in Frage stellen würden. Zudem ist die von VSVΔG-HA ausgelöste Immunreaktion aufgrund der effizienten Aufnahme durch Wirtszellen, der hohen Expression von HA und der zytolytischen Wirkung so stark, dass dem Impfstoff keine immunstimulierenden und möglicherweise allergenen Zusatzstoffe (Adjuvantien) beigefügt werden müssen (Halbherr et al. 2013).

71. Die grösste gesundheitliche Gefährdung für Menschen und Tiere geht von der potenziellen Pathogenität des rekombinanten Impfstoffs aus. Das in VSVΔG-HA vorhandene VSV-Matrixprotein hat zelltoxische Eigenschaften. Es verhindert in infizierten Zellen den Transport von zellulärer mRNA vom Zellkern ins Zytoplasma, was den programmierten Zelltod der Wirtszelle auslöst. Da VSVΔG-HA jedoch verbreitungsunfähig ist, bleibt die Wirkung auf die ursprünglich infizierten Zellen beschränkt. Auch im unwahrscheinlichen Fall, dass Tochterviren von Zelle zu Zelle übertragen würden (siehe Ziffer 52), bliebe diese Wirkung auf nur wenige benachbarte Zellen beschränkt.

72. Im Rahmen des beantragten Versuchs sollen verschiedene in Zoos in Gefangenschaft gehaltene Vögel geimpft werden. In Hühnern wurden im geschlossenen System keine Nebenwirkungen der Impfung beobachtet (Halbherr et al. 2013). Aufgrund der Verbreitungsunfähigkeit des Vektorimpfstoffs sind Nebenwirkungen auch bei anderen Vogelarten unwahrscheinlich und dürften bei einem allfälligen Auftreten vorübergehend sein. Allerdings haben Versuche mit inaktivierten aviären Influenza-Viren gezeigt, dass die Stärke der Immunreaktionen bei einer Impfung unterschiedlicher Vogelarten äusserst verschieden ausfallen kann (z.B. Bertelsen et al. 2007). Zudem werden alle für den beantragten Versuch vorgesehenen Vogelarten erstmals mit einem auf VSVΔG basierenden Impfstoff behandelt. Daher sind die geimpften Vögel nach Ansicht des BAFU auf mögliche Entzündungssymptome zu überwachen, welche auf eine Vermehrung des Impfstoffs hinweisen könnten. Da VSV in infizierten Zellen innert 2-3 Tagen einen programmierten Zelltod auslöst (Hoffmann et al. 2010), ist die vom Gesuchsteller vorgesehene Überwachungsdauer von einer Woche nach Ansicht des BAFU angemessen.

73. Während der Impfprozedur könnte VSVΔG-HA unbeabsichtigt in den Menschen gelangen, beispielsweise durch versehentliche Injektion oder den Bruch eines Impfstoffgefässes und Kontakt mit einer offenen Wunde. Aufgrund des breiten Tropismus des in der Hülle verbauten G-Proteins ist zu erwarten, dass dies zur Infektion einzelner Zellen und der Expression des HA-Antigens führen würde. Dies könnte eine Immunisierung der betroffenen Person gegen aviäre Influenza zur Folge haben. Weitere Auswirkungen sind aufgrund der Verbreitungsunfähigkeit von VSVΔG-HA unwahrscheinlich. Da der Impfstoff jedoch noch nie in Menschen oder menschlichen Zellkulturen getestet wurde, ist die Wahrscheinlichkeit einer unbeabsichtigten Aufnahme des Impfstoffs durch Menschen nach Ansicht des BAFU vorsorglich zu minimieren, indem die Impfung ausschliesslich von Personen mit veterinärmedizinischer Ausbildung durchgeführt wird. Diese Mitarbeiter müssen über die Eigenschaften des Impfstoffs in Kenntnis gesetzt werden und während der Impfung über adäquate Desinfektionsmittel verfügen.

74. Insgesamt ist das Risiko einer Gefährdung der menschlichen oder tierischen Gesundheit durch den Freisetzungsversuch nach Ansicht des BAFU tragbar.

***Unkontrollierte Verbreitung und Vermehrung in der Umwelt***

75. Der freizusetzende Impfstoff ist verbreitungsunfähig (siehe Ziffern 51-52) und soll Zoovögeln, die entweder mit gestutzten Flügeln oder in geschlossenen Gehegen gehalten werden, intramuskulär ver-

abreicht werden. Aufgrund der Deletion des G-Proteins im VSV-Vektor, der Verabreichung des Impfstoffs durch eine Injektion und der Untersuchung an Vögeln, die in Gefangenschaft leben, ist eine unkontrollierte Vermehrung und Verbreitung des rekombinanten Impfstoffs äusserst unwahrscheinlich, solange dessen Eigenschaften sich nach der Impfung nicht signifikant ändern.

76. Sollte eine Zelle gleichzeitig mit VSVΔG-HA und Wildtyp-VSV infiziert sein, ist denkbar, dass das von VSV hergestellte G-Protein die Vermehrung des Impfstoffs ermöglichen würde. Dies hätte zur Folge, dass nach der Infektion der Zelle mit VSVΔG-HA eine zweite Generation Partikel mit in der Hülle eingebautem G-Protein entstehen könnten, die einmalig weitere Zellen befallen könnten. Da die Sequenz für das G-Protein aber weiterhin nicht im Genom des Impfstoffs vorhanden wäre, fände keine weitergehende Verbreitung statt. Die möglichen gesundheitlichen Folgen für die betroffenen Tiere dürften insgesamt nicht grösser sein als die vom Wildtyp-VSV sowieso bereits ausgelösten Schäden. VSVΔG-HA und Wildtyp-VSV verfügen über einen grossen Anteil homologer Sequenzen, die möglicherweise zu einer homologen Rekombination führen könnten. Dies hätte allerdings höchstens zur Folge, dass die Sequenzen für HA und für das G-Protein ausgetauscht würden, was nicht zur Entstehung verbreitungsfähiger Partikel mit HA und dem G-Protein führen würde. Die Wahrscheinlichkeit einer Koinfektion von VSVΔG-HA und Wildtyp-VSV ist äusserst gering, da VSV in der Schweiz nicht grossflächig zirkuliert und noch nie in Vögeln beobachtet wurde. Nach Ansicht des BAFU ist das Risiko einer Koinfektion von VSVΔG-HA und VSV daher tragbar.

77. Bei der gleichzeitigen Infektion einer Zelle mit VSVΔG-HA und aviären Influenza-Viren wäre grundsätzlich denkbar, dass die von den Wildtyp-Viren hergestellte NA zusätzlich zu HA in die Hülle von VSVΔG-HA eingebaut und so die Ablösung der Tochterpartikel ermöglichen könnte. So können sowohl HA als auch NA in die Hülle von VSV integriert werden und das Fehlen des G-Proteins kompensieren (Kretzschmar et al. 1997; Zimmer et al. 2014). Auch in diesem Fall könnte eine Koinfektion möglicherweise eine einmalige Verbreitung des Vektorimpfstoffs auf weitere Zellen zur Folge haben. Allerdings sind HA und NA im Influenza-Virus strukturell äusserst fein aufeinander abgestimmte Proteine, dessen antagonistische Funktionen in der Bindung (HA) und Ablösung (NA) von Viruspartikeln an Wirtszellen für eine maximale Verbreitung des Virus optimal ausbalanciert sein muss (Gaymard et al. 2016; Liu et al. 2022). Damit sich VSVΔG-HA-Partikel bei einer Koinfektion verbreiten könnten, müsste also ein mit dem verwendeten HA kompatibles NA in ausreichender aber nicht zu grosser Menge in die Virushülle eingebaut werden. Zudem verfügt die im Impfstoff verwendete HA-Sequenz über eine monobasische Spaltstelle, welche die Aktivierung des HA-Proteins durch zelluläre Proteasen nur in bestimmten Zelltypen ermöglicht, was eine mögliche Verbreitung zusätzlich einschränken würde. Auch wäre im Genom von VSVΔG-HA weiterhin keine Sequenz für das NA-Gen vorhanden, welches die Verbreitungsfähigkeit des Vektors permanent wiederherstellen könnte. Im Übrigen sind VSV und aviäre Influenza nicht nahe verwandt. Die in den Vektorimpfstoff eingeführte HA-Sequenz ist die einzige möglicherweise homologe Sequenz zwischen VSVΔG-HA und Influenza. Im äusserst unwahrscheinlichen Fall einer homologen Rekombination würden die HA-Sequenzen ausgetauscht. Bei einer Koinfektion mit niedrigpathogenen aviären Influenzaviren hätte dies voraussichtlich wenig Folgen. Bei einer Koinfektion mit HPAI-Viren wiederum wäre aufgrund des Tauschs von Sequenzen für HA mit multibasischer gegen HA mit monobasischer Spaltstelle allenfalls eine Schwächung des Wildtypvirus und eine niedrigere Effizienz des Wirkstoffs zu erwarten. Die Wahrscheinlichkeit einer Koinfektion von VSVΔG-HA mit niedrigpathogenen aviären Influenza-Viren ist unwahrscheinlich, da Letztere in der Regel nur Epithelzellen des Lungen- oder Gastrointestinaltrakts befallen (Klenk 2013). HPAI-Viren können systemische Infektionen hervorrufen und zumindest theoretisch auch Muskelzellen infizieren. Dass im Zeitfenster von wenigen Tagen, in denen VSVΔG-HA nach der Impfung in den Tieren vorhanden ist, eine Koinfektion mit HPAI-Viren stattfindet, ist nicht auszuschliessen, aber unwahrscheinlich. Insgesamt erachtet das BAFU das Risiko einer Koinfektion von VSVΔG-HA und aviären Influenza-Viren als tragbar.

78. Neuraminidasen, die in menschlichen Zellen vorkommen und innerhalb der Wirbeltiere konserviert sind, unterscheiden sich strukturell von denjenigen, die in Influenza- und anderen Viren gefunden werden (Giacopuzzi et al. 2012). Es gibt auch keine Hinweise darauf, dass sie bei einer Infektion mit VSV oder Influenzaviren in die Virushüllen eingebaut werden. Eine Verbreitung des Vektorimpfstoffs aufgrund aviärer NA ist daher äusserst unwahrscheinlich.

79. Sollte es in den geimpften Zoovögeln wider Erwarten zu einer leichten Virämie kommen, ist eine anschliessende Übertragung durch blutsaugende Insekten ebenfalls unwahrscheinlich. Weder vermehrt sich ein auf VSVΔG basierender Impfstoff gegen Ebola in Zellkulturen von Anopheles- oder Aedes-Mücken, Culicoiden (Steckmücken) oder Lutzomyia (Sandmücken), noch führt er in *Aedes aegypti* oder in *Culex quinquefasciatus* zu einer Infektion oder Ausbreitung (Bergren et al. 2018). Es ist nicht zu erwarten, dass sich der verbreitungsunfähige VSVΔG-HA in Insekten besser vermehren könnte als der Ebola-Impfstoff. Zudem vermittelt HA die Bindung an Sialinsäuren, welche Insekten nicht bilden.

80. Obwohl Wildtyp-VSV bei niedrigen Temperaturen bis zu vier Wochen in Suspension überleben kann, werden Gewässer nicht als mögliche Vektoren für VSV betrachtet (Rozo-Lopez et al. 2018; Zimmer et al. 2013). Sollte VSVΔG-HA dennoch aufgrund unbeabsichtigter Verluste während der

Impfung oder im unwahrscheinlichen Fall einer Ausscheidung aus geimpften Tieren in das Wasser der Tieranlagen gelangen, würde der rekombinante Impfstoff augenblicklich in hohem Mass verdünnt. Bereits eine zehnfache Reduktion der verabreichten VSVΔG-HA-Partikel von  $2 \times 10^8$  auf  $2 \times 10^7$  Einheiten führt in Hühnern zu einem signifikant verringerten Schutz vor Influenza-Infektionen, was auf eine reduzierte Immunantwort und ungenügende Produktion von HA hinweist (Halbherr et al. 2013). Sollten schwimmende Menschen oder im bzw. am Wasser lebende Tiere einzelne VSVΔG-HA-Partikel über Hautläsionen aufnehmen, dürfte die darauffolgende Vermehrung der viralen Partikel daher vernachlässigbar sein. Auch eine Übertragung auf oder Verbreitung durch Prädatoren wie Füchse oder Greifvögel, die die geimpften Tiere verschleppen könnten, ist deshalb unwahrscheinlich. Sogar wenn in geimpften Tieren eine leichte Virämie festgestellt würde, ist kaum zu erwarten, dass Prädatoren dadurch oral eine infektiöse Dosis aufnehmen könnten.

81. Obwohl eine Übertragung auf weitere Tiere unwahrscheinlich erscheint, ist dennoch festzuhalten, dass der Impfstoff bisher noch nicht an Huftieren, den natürlichen Wirten von VSV, getestet wurde. Insbesondere Schweine können sowohl von VSV als auch von humanen und aviären Influenza-Viren befallen werden. Ob dies eine Wirksamkeit auf die Wirksamkeit und Verbreitungsfähigkeit des Impfstoffes einen Einfluss hat, ist derzeit unbekannt. Nach Ansicht des BAFU ist daher vorsorglich zu verhindern, dass Schweineartige (Suina) mit dem Impfstoff direkt oder indirekt über Ausscheidungen geimpfter Vögel in Kontakt kommen.

82. Das BAFU erachtet das Risiko einer unkontrollierten Vermehrung und Verbreitung des freizusetzenden Impfstoffs bei Einhaltung adäquater Sicherheitsmassnahmen als tragbar, insbesondere aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer Wiederherstellung der Vermehrungsfähigkeit des Vektors und der vernachlässigbaren Folgeschäden.

#### *Dauerhafte Weitergabe unerwünschter Eigenschaften an andere Organismen*

83. VSV ist ein RNA-Virus, dessen gesamter Replikationszyklus im Cytoplasma stattfindet. Eine stabile Integration von Teilen des einzelsträngigen RNA-Genoms in das doppelsträngige DNA-Genom von Eukaryoten oder Prokaryoten ist daher nicht denkbar. Auch im unwahrscheinlichen Fall einer Koinfektion mit Retroviren ist eine homologe Rekombination mit VSVΔG-HA aufgrund der fehlenden homologen Sequenzen und der Unzugänglichkeit des VSV-Genoms im Nukleoproteinkomplex kaum möglich. Nicht-homologe Rekombinationen wurden bei VSV bisher nicht beobachtet. Daher ist nicht zu erwarten, dass Teile des VSVΔG-HA-Genoms erst in ein Retrovirus- und anschliessend in ein Eukaryoten-Genom integriert werden können. Nach Ansicht des BAFU ist das Risiko einer dauerhaften Weitergabe von Eigenschaften des Impfstoffs an andere Organismen tragbar.

#### *Beeinträchtigung von Populationen geschützter Organismen oder für das betroffene Ökosystem wichtiger Organismen*

84. Im Rahmen des beantragten Versuchs sollen nebst domestizierten auch zahlreiche in Gefangenschaft gehaltene Wildvogelarten geimpft werden. Dazu gehören auch einige Arten, welche in der Schweizer roten Liste der Brutvögel aufgeführt sind (Knaus et al. 2021):

- Stark gefährdet (Kategorie EN) sind die Eiderente (*Somateria mollissima*), die Moorente (*Aythya nyroca*), das Auerhuhn (*Tetrao urogallus*) und der Steinkauz (*Athene noctua*);
- Verletzlich (Kategorie VU) sind die Schellente (*Bucephala clangula*), der Uhu (*Bubo bubo*) und das Steinhuhn (*Alectoris graeca*);
- Potenziell gefährdet (Kategorie NT) sind die Kolbenente (*Netta rufina*) und der Raufusskauz (*Aegolius funereus*).

85. Der rekombinante Impfstoff ist verbreitungsunfähig und hat in Versuchen an Hühnern zu keinen Nebenwirkungen geführt (siehe Ziffer 57). Dennoch sollen Tierärzte die Vögel nach der Impfung täglich auf mögliche Symptome wie beispielsweise gesträubtes Gefieder, ungewöhnliches Verhalten oder Ernährungszustand untersuchen. Sollte die Impfung negative Auswirkungen auf gewisse Vogelarten haben, würden diese rasch entdeckt und wären auf Vögel in Zoohaltung beschränkt. Eine Verbreitung auf und Beeinträchtigung von natürlichen Populationen gefährdeter Vogelarten ist dabei äusserst unwahrscheinlich (siehe Ziffern 75-82).

86. Nach dem aktuellen Wissensstand geht vom freizusetzenden Impfstoff zudem keine Gefahr für Organismen aus, die für die Ökosysteme an den vorgesehenen Standorten insbesondere für das Wachstum und die Vermehrung von Pflanzen wichtig sind. Das BAFU erachtet daher das Risiko einer Gefährdung von Populationen geschützter oder für das Ökosystem wichtiger Organismen, das vom beantragten Versuch ausgeht, als tragbar.

#### *Gefährdung des Bestands von Arten von Nichtzielorganismen*

87. Der freizusetzende Impfstoff ist verbreitungsunfähig (siehe Ziffern 51-52) und hat bei Verwendung in den Zielorganismen zu keinen Nebenwirkungen geführt (Halbherr et al. 2013). Eine geringe Ausscheidung des Impfstoffs ist nicht auszuschliessen, aber unwahrscheinlich und würde voraussichtlich nicht zu einer Verbreitung in der Umwelt (siehe Ziffern 75-82) oder Übertragung auf Nichtzielorganismen führen. Sollte es dennoch zu einer äusserst unwahrscheinlichen Vermehrung des Impfstoffs beispielsweise in Wildvögeln kommen, welche die Zoogehege besuchen, hätte dies eine Immunisierung gegen HPAI zur Folge. Nach Ansicht des BAFU geht vom beantragten Versuch keine Gefährdung für den Bestand von Arten von Nichtzielorganismen aus.

*Schwerwiegende oder dauerhafte Beeinträchtigung des Stoffhaushalts der Umwelt*

88. Der rekombinante Impfstoff soll in Mengen freigesetzt werden, die im Kontext eines gesamten Ökosystems vernachlässigbar sind. Er besteht aus viralen Partikeln, welche über keinen eigenen Metabolismus verfügen und aufgrund ihrer Verbreitungsunfähigkeit (siehe Ziffern 51-52) auch keinen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus ihres Wirts haben. Nach Ansicht des BAFU sind aufgrund des Versuchs keine Beeinträchtigungen des Stoffhaushalts der Umwelt zu erwarten.

*Schwerwiegende oder dauerhafte Beeinträchtigung wichtiger Funktionen des betroffenen Ökosystems, insbesondere der Bodenfruchtbarkeit*

89. Der freizusetzende Impfstoff ist verbreitungsunfähig (siehe Ziffern 51-52) und eine unkontrollierte Verbreitung in der Umwelt unwahrscheinlich (siehe Ziffern 75-82). Er soll einzig in Gefangenschaft gehaltenen Vögeln verabreicht werden. Eine Übertragung ist des Impfstoffs auf wildlebende Vögel ist äusserst unwahrscheinlich (Halbherr et al. 2013) und könnte höchstens zu einer Immunisierung gegen HPAI führen, was die Funktionen des betroffenen Ökosystems nicht beeinträchtigen dürfte. Das BAFU erachtet das Risiko einer Beeinträchtigung von Ökosystemfunktionen als tragbar.

*Dauerhafte Weitergabe der neuen Eigenschaften an die Wildflora oder -fauna*

90. Der freizusetzende Impfstoff ist verbreitungsunfähig (siehe Ziffern 51-52) und wird Zoovögeln intramuskulär verabreicht. Eine Verbreitung in der Umwelt und Aufnahme durch Nichtzielorganismen ist äusserst unwahrscheinlich (siehe Ziffern 75-82 und 87). Auch bei einer allfälligen Aufnahme des Vektorimpfstoffs durch Wildflora oder -fauna ist eine stabile Integration von Teilen des VSVΔG-HA-Genoms in ein eukaryotisches Genom nicht denkbar (siehe Ziffer 83). Nach Ansicht des BAFU ist das Risiko einer dauerhaften Weitergabe neuer Eigenschaften an die Wildflora oder -fauna tragbar.

*Gentechnisch veränderte Organismen, mit denen ein direkter Umgang in der Umwelt verboten ist*

91. Beim beantragten Versuch handelt es sich nicht um einen direkten Umgang in der Umwelt (siehe Ziffer 44). Er fällt daher nicht unter den Geltungsbereich von Artikel 7 Absatz 2 FrSV. Es ist dennoch erwähnenswert, dass es sich beim freizusetzenden Impfstoff um einen Organismus handelt, der gemäss der gängigen Vollzugspraxis zur Einstufung von VSVΔG-Replikons nach der Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Einschliessungsverordnung, ESV; SR 814.912) derzeit der Risikogruppe 2 zugeteilt werden kann. Obwohl für die Herstellung des rekombinanten Impfstoffs verschiedene Sequenzen mit Resistenzgenen gegen Antibiotika verwendet werden, die in der Human- und Veterinärmedizin zugelassen sind, kommen diese Resistenzgene im freizusetzenden Impfstoff nicht mehr vor (siehe Ziffer 54). Zudem gilt der Empfängerorganismus VSV seit 2021 in der Schweiz nicht mehr als hochansteckende Seuche gemäss Artikel 126 der Tierseuchenverordnung vom 27. Juni 1995 (SR 916.401).

***Beurteilung des Schutzes besonders empfindlicher oder schützenswerter Lebensräume und Landschaften***

92. Beim beantragten Versuch handelt es sich nicht um einen direkten Umgang in der Umwelt (siehe Ziffer 44). Er fällt daher nicht unter den Geltungsbereich von Artikel 8 FrSV. Es ist dennoch erwähnenswert, dass das Wasser aus einigen der Anlagen, in denen die geimpften Vögel gehalten werden sollen, direkt in Oberflächengewässer abgeführt werden. Im Tierpark Bern gelangt das Wasser der Pelikan-, Flamingo- und Eiderentenanlagen sowie des Kinderzoos direkt oder indirekt über den Dalmazibach in die Aare. Im Zoo Basel wird das Wasser der Anlagen mit Ausnahme der Brillenpinguin-Anlage über den Rümelinsbach in die Birsig gespeist. Auswirkungen des Versuchs auf Nichtzielorganismen, Stoffkreisläufe, Ökosystemfunktionen und andere möglicherweise für Lebensräume und Landschaften relevante Faktoren sind äusserst unwahrscheinlich (siehe Ziffern 70-90). Dennoch ist vorsorglich sicherzustellen, dass während der Impfungen kein Impfstoff direkt in das Wasser der Tieranlagen gelangt.

**Beurteilung des Schutzes der Produktion ohne gentechnisch veränderte Organismen und der Wahlfreiheit der Konsumentinnen und Konsumenten**

93. Um den Schutz der Produktion ohne gentechnisch veränderte Organismen und die Wahlfreiheit der Konsumentinnen und Konsumenten zu gewährleisten, müssen bei einem direkten Umgang in der Umwelt:

- die erforderlichen Massnahmen getroffen werden, um eine unerwünschte Vermischung mit gentechnisch nicht veränderten Organismen zu verhindern (insbesondere Isolationsabstände, Reinigung von Geräten und Maschinen, Vorkehrungen zur Verhinderung von Verlusten, Dokumentation des Umgangs).
- bei ausserordentlichen Ereignissen Verluste dokumentiert und durch geeignete Massnahmen der Ausgangszustand wiederhergestellt werden.

94. Beim beantragten Versuch handelt es sich nicht um einen direkten Umgang in der Umwelt (siehe Ziffer 44). Er fällt daher nicht unter den Geltungsbereich von Artikel 9 FrSV. Es ist dennoch erwähnenswert, dass der freizusetzende Impfstoff ausschliesslich in Wildvögeln angewandt werden soll, die in Zoos zu Anschauungszwecken verwendet werden und weder für eine wirtschaftliche Produktion noch für die Abgabe an Konsumentinnen und Konsumenten bestimmt sind. Zudem ist der rekombinante Impfstoff verbreitungsunfähig. Es ist daher äusserst unwahrscheinlich, dass gentechnisch veränderte Organismen aufgrund des beantragten Versuchs in den Warenfluss gelangen.

**2.2.2.3 Ergebnis der Prüfung**

95. Unter Berücksichtigung der angeordneten Auflagen und Bedingungen entspricht der Freisetzungsversuch den gesetzlichen Bestimmungen. Somit bewilligt das BAFU den Freisetzungsversuch mit Zustimmung des BAG, BLV und BLW mit den angeordneten Auflagen und Bedingungen.

**2.2.3 Gebühren**

96. Nach Artikel 25 GTG setzt der Bundesrat die Gebühren für den Vollzug durch die Bundesbehörden fest. Der Bundesrat hat am 3. Juni 2005 die Verordnung über die Gebühren des Bundesamtes für Umwelt (SR 814.014; GebV-BAFU) erlassen. Die Verordnung regelt die Gebühren für Verfügungen und Dienstleistungen des BAFU (Art. 1 Abs. 1 Bst. a GebV-BAFU). Gemäss Ziffer 3 Buchstabe a des Anhangs der GebV-BAFU beträgt die Gebühr für Bewilligungen von Freisetzungsversuchen zwischen CHF 1000.– und CHF 20'000.–. Sie wird nach Aufwand bemessen (Art. 4 Abs. 1 Bst. b GebV-BAFU).

97. Die Beurteilung des Gesuches hat insgesamt 22 Arbeitsstunden beansprucht. Nach dem in Artikel 4 Absatz 2 GebV-BAFU vorgesehenen Stundenansatz von CHF 140.– belaufen sich die Gebühren somit total auf CHF 3080.

**C. ENTSCHEID**

Aufgrund dieser Erwägungen und unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen verfügt das BAFU gestützt auf Artikel 11 Absatz 1 des GTG in Verbindung mit Artikel 17 Buchstabe a und Artikel 38 FrSV:

1. Das Gesuch des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Institut für Virologie und Immunologie, vom 2. November 2022 um Bewilligung für die versuchsweise Freisetzung eines gentechnisch veränderten Impfstoffs in Bern und Basel, **wird mit folgenden Auflagen und Bedingungen für den Zeitraum von 2023 bis und mit 2026 bewilligt:**
  - a. Es wird eine Begleitgruppe eingesetzt. Die Zusammensetzung und der genaue Auftrag der Begleitgruppe werden dem Gesuchsteller vor Versuchsbeginn zugestellt. Die Kosten der Begleitgruppe gehen zulasten des Gesuchstellers. Die Begleitgruppe überwacht den Versuch, erstattet dem BAFU Bericht und beantragt gegebenenfalls Massnahmen. Sie hat keine Verfügungsbefugnis.
  - b. Der Gesuchsteller stellt der Begleitgruppe die für die Überwachung des Freisetzungsversuchs notwendigen Unterlagen und Materialien zur Verfügung. Insbesondere informiert er sie laufend über neue Erkenntnisse zum gentechnisch veränderten Impfstoff und über den Versuchsverlauf. Er gewährt der Begleitgruppe den Zutritt zu allen Räumen und Versuchsflächen, die im Zusammenhang mit dem Freisetzungsversuch verwendet werden.

- c. Vor Versuchsbeginn führt der Gesuchsteller folgende Massnahmen durch:
    - aa. er übermittelt dem BAFU mindestens einen Monat vor Versuchsbeginn die Resultate zur Untersuchung der Verbreitungsunfähigkeit des Impfstoffs in Zellkulturen;
    - bb. er legt dem BAFU mindestens einen Monat vor Versuchsbeginn einen für den Versuch spezifischen Notfallplan für das Eintreten ausserordentlicher Ereignisse vor, insbesondere Diebstahl und jegliche Sabotageakte;
    - cc. er weist das am Versuch beteiligte Personal ein und stellt mit der Unterschrift aller am Versuch beteiligten Personen sicher, dass diese die Auflagen verstanden haben und die zu treffenden Sicherheitsmassnahmen kennen und befolgen.
  - d. Während des Versuches führt der Gesuchsteller folgende Massnahmen durch:
    - aa. er informiert das BAFU und die Begleitgruppe mindestens zwei Wochen im Voraus über Zeitpunkt und Umfang geplanter Impfungen;
    - bb. er stellt sicher, dass die Impfungen durch veterinärmedizinisches Fachpersonal verabreicht werden, das im sicheren Umgang mit Spritzen und Nadeln geschult ist;
    - cc. er sorgt dafür, dass während der Impfung ausreichend geeignetes Desinfektionsmittel zur Verfügung steht und kein Impfstoff direkt in das Wasser der Tieranlagen gelangt;
    - dd. er transportiert und entsorgt den Impfstoff und kontaminiertes Abfallmaterial gemäss den entsprechenden nationalen und internationalen Vorschriften;
    - ee. er beobachtet geimpfte Tiere eine Woche lang täglich auf mögliche Anzeichen einer Entzündung;
    - ff. er sorgt dafür, dass die geimpften Tiere während einer Woche nach der Impfung oder bis zum Vorliegen negativer Resultate zur Ausscheidung des Impfstoffs nur mit informiertem Personal in Kontakt kommen; insbesondere ist Passanten in dieser Zeit das Betreten der Versuchsfläche zu verbieten;
    - gg. er sorgt dafür, dass Schweineartige (Suina) während der Impfungen nicht in Kontakt mit dem Impfstoff kommen können; er verhindert bis eine Woche nach den Impfungen oder bis zum Vorliegen negativer Resultate zur Ausscheidung des Impfstoffs den Kontakt von Schweineartigen mit geimpften Vögeln;
    - hh. er übermittelt neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit dem gentechnisch veränderten Impfstoff, welche die Risiken für Mensch und Umwelt betreffen, unverzüglich an das BAFU, insbesondere falls eine Ausscheidung des Impfstoffs festgestellt würde;
    - ii. er informiert das BAFU und die Begleitgruppe nach jeder Vegetationsperiode über den Verlauf und die Ergebnisse der Freisetzung mit einem Zwischenbericht; der Zwischenbericht hat insbesondere auf die Ergebnisse der Biosicherheitsversuche und auf die Überprüfung der Sicherheitsmassnahmen einzugehen und muss jeweils bis 31. Dezember desselben Jahres vorliegen.
  - e. Im Falle eines ausserordentlichen Ereignisses informiert der Gesuchsteller das BAFU unverzüglich.
  - f. Nach Abschluss des Freisetzungsversuches führt der Gesuchsteller zudem folgende Massnahmen durch:
    - aa. er erstellt spätestens vier Monate nach Abschluss des Versuchs einen Abschlussbericht zu Händen des BAFU, der:
      - Auskunft gibt über den tatsächlichen Ablauf des Freisetzungsversuchs, die wichtigsten daraus gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse und über die Einwirkungen auf Mensch und Umwelt; insbesondere hat der Bericht auf den Beitrag zur Biosicherheitsforschung einzugehen;
      - die Wirksamkeit der Sicherheitsmassnahmen (einzeln und in Kombination) bewertet. Insbesondere ist das Verhältnis des Aufwandes für die verschiedenen Sicherheitsmassnahmen und die damit gewonnene Sicherheit abzuschätzen.
2. Die Gebühren werden festgesetzt auf CHF 3'080. Sie gehen zu Lasten des Gesuchstellers. Die Rechnungstellung erfolgt durch das BAFU.

3. Der Entscheid wird eingeschrieben eröffnet:

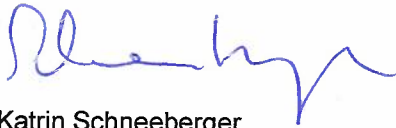
- dem Gesuchsteller,
  - dem Gesundheitsdepartement des Kantons Basel-Stadt, Kantonales Laboratorium,
  - der Wirtschafts-, Energie- und Umweltdirektion des Kantons Bern, Kantonales Laboratorium,
- und öffentlich zugänglich gemacht (Art. 38 Abs. 3 FrSV).

Gegen diese Verfügung kann beim Bundesverwaltungsgericht, Postfach, 9023 St. Gallen, Beschwerde erhoben werden. Die Beschwerde ist innerhalb von 30 Tagen nach Eröffnung der Verfügung einzureichen; die Frist beginnt am Tag nach der Eröffnung der Verfügung zu laufen.

Die Beschwerdeschrift ist im Doppel einzureichen. Sie hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift der Beschwerdeführerin bzw. des Beschwerdeführers oder seiner Vertreterin bzw. seines Vertreters zu enthalten. Die angefochtene Verfügung und die als Beweismittel angerufenen Urkunden sind der Beschwerde beizulegen, soweit der Beschwerdeführer bzw. die Beschwerdeführerin sie in Händen hält.

Die Verfügung und die Entscheidunterlagen können innerhalb der Beschwerdefrist beim BAFU, Abt. Boden und Biotechnologie, Worblentalstrasse 68, 3063 Ittigen, zu den üblichen Bürozeiten eingesehen werden. Um telefonische Voranmeldung unter der Nummer 058 462 93 49 wird gebeten.

Bundesamt für Umwelt



Katrin Schneeberger  
Direktorin

Mitteilung elektronisch zur Kenntnis an:

- Bundesamt für Gesundheit
- Bundesamt für Landwirtschaft
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen
- Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich
- Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit
- Wirtschafts-, Energie- und Umweltdirektion des Kantons Bern, Amt für Veterinärwesen
- Staatssekretariat für Wirtschaft, Eidgenössische Arbeitsinspektion Ost
- Schweiz. Unfallversicherungsanstalt

### 3 LITERATURVERZEICHNIS

- Adlhoch, Cornelia; Fusaro, Alice; Gonzales, José L.; Kuiken, Thijs; Marangon, Stefano; Niqueux, Éric et al. (2022): Avian influenza overview June – September 2022. In: *EFS2* 20 (10). DOI: 10.2903/j.efsa.2022.7597.
- Bergren, Nicholas A.; Miller, Megan R.; Monath, Thomas P.; Kading, Rebekah C. (2018): Assessment of the ability of V920 recombinant vesicular stomatitis-Zaire ebolavirus vaccine to replicate in relevant arthropod cell cultures and vector species. In: *Human vaccines & immunotherapeutics* 14 (4), S. 994–1002. DOI: 10.1080/21645515.2017.1412898.
- Bertelsen, Mads F.; Klausen, Joan; Holm, Elisabeth; Grøndahl, Carsten; Jørgensen, Poul H. (2007): Serological response to vaccination against avian influenza in zoo-birds using an inactivated H5N9 vaccine. In: *Vaccine* 25 (22), S. 4345–4349. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.03.043.
- Blagodatski, Artem; Trutneva, Kseniya; Glazova, Olga; Mityaeva, Olga; Shevkova, Liudmila; Kegeles, Evgenii et al. (2021): Avian Influenza in Wild Birds and Poultry: Dissemination Pathways, Monitoring Methods, and Virus Ecology. In: *Pathogens (Basel, Switzerland)* 10 (5). DOI: 10.3390/pathogens10050630.
- European Medicines Agency (2023): Ervebo. Ebola Zaire Vaccine. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo>, zuletzt geprüft am 20.03.2023.
- Gaymard, A.; Le Briand, N.; Frobert, E.; Lina, B.; Escuret, V. (2016): Functional balance between neuraminidase and haemagglutinin in influenza viruses. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22 (12), S. 975–983. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.007.
- Giacopuzzi, Edoardo; Bresciani, Roberto; Schauer, Roland; Monti, Eugenio; Borsani, Giuseppe (2012): New insights on the sialidase protein family revealed by a phylogenetic analysis in metazoa. In: *PloS one* 7 (8), e44193. DOI: 10.1371/journal.pone.0044193.
- Halbherr, Stefan J.; Brostoff, Terza; Tippenhauer, Merve; Locher, Samira; Berger Rentsch, Marianne; Zimmer, Gert (2013): Vaccination with recombinant RNA replicon particles protects chickens from H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. In: *PloS one* 8 (6), e66059. DOI: 10.1371/journal.pone.0066059.
- Hoffmann, Markus; Wu, Yuan-Ju; Gerber, Markus; Berger-Rentsch, Marianne; Heimrich, Bernd; Schwemmler, Martin; Zimmer, Gert (2010): Fusion-active glycoprotein G mediates the cytotoxicity of vesicular stomatitis virus M mutants lacking host shut-off activity. In: *The Journal of general virology* 91 (Pt 11), S. 2782–2793. DOI: 10.1099/vir.0.023978-0.
- Huttner, Angela; Dayer, Julie-Anne; Yerly, Sabine; Combescure, Christophe; Auderset, Floriane; Desmeules, Jules et al. (2015): The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. In: *The Lancet. Infectious diseases* 15 (10), S. 1156–1166. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00154-1.
- Kalhor, Nazeer H.; Veits, Jutta; Rautenschlein, Silke; Zimmer, Gert (2009): A recombinant vesicular stomatitis virus replicon vaccine protects chickens from highly pathogenic avian influenza virus (H7N1). In: *Vaccine* 27 (8), S. 1174–1183. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.12.019.
- Klenk, H. D. (2013): Evolution und Infektionsbiologie neuer Influenza-A-Viren mit pandemischem Potenzial. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (1), S. 15–21. DOI: 10.1007/s00103-012-1584-2.
- Knaus, P.; Antoniazza, S.; Keller, V.; Sattler, T.; Schmid, H.; Strebel, N. (2021): Rote Liste der Brutvögel. Gefährdete Arten der Schweiz. In: *BAFU/Schweizerische Vogelwarte*.
- Kretzschmar, Evelyne; Buonocore, Linda; Schnell, Matthias J.; Rose, John K. (1997): High-Efficiency Incorporation of Functional Influenza Virus Glycoproteins into Recombinant Vesicular Stomatitis Viruses. In: *Journal of virology*, S. 5982–5989.

Liu, Tongyu; Wang, Yiquan; Tan, Timothy J. C.; Wu, Nicholas C.; Brooke, Christopher B. (2022): The evolutionary potential of influenza A virus hemagglutinin is highly constrained by epistatic interactions with neuraminidase. In: *Cell host & microbe* 30 (10), 1363-1369.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2022.09.003.

Mori, Kotaro; Haruyama, Takahiro; Nagata, Kyosuke (2011): Tamiflu-resistant but HA-mediated cell-to-cell transmission through apical membranes of cell-associated influenza viruses. In: *PloS one* 6 (11), e28178. DOI: 10.1371/journal.pone.0028178.

Pohlmann, Anne; King, Jacqueline; Fusaro, Alice; Zecchin, Bianca; Banyard, Ashley C.; Brown, Ian H. et al. (2022): Has Epizootic Become Enzootic? Evidence for a Fundamental Change in the Infection Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza in Europe, 2021. In: *mBio* 13 (4), e0060922. DOI: 10.1128/mbio.00609-22.

Rozo-Lopez, Paula; Drolet, Barbara S.; Londoño-Renteria, Berlin (2018): Vesicular Stomatitis Virus Transmission: A Comparison of Incriminated Vectors. In: *Insects* 9 (4). DOI: 10.3390/insects9040190.

Tolardo, Aline Lavado; Souza, William Marciel de; Romeiro, Marília Farignoli; Vieira, Luiz Carlos; Luna, Luciano Kleber de Souza; Henriques, Dyana Alves et al. (2016): A real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction for detection and quantification of Vesiculovirus. In: *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 111 (6), S. 385–390. DOI: 10.1590/0074-02760150456.

Wit, Emmie de; Marzi, Andrea; Bushmaker, Trenton; Brining, Doug; Scott, Dana; Richt, Juergen A. et al. (2015): Safety of recombinant VSV-Ebola virus vaccine vector in pigs. In: *Emerging infectious diseases* 21 (4), S. 702–704. DOI: 10.3201/eid2104.142012.

Zimmer, Gert; Locher, Samira; Berger Rentsch, Marianne; Halbherr, Stefan J. (2014): Pseudotyping of vesicular stomatitis virus with the envelope glycoproteins of highly pathogenic avian influenza viruses. In: *The Journal of general virology* 95 (Pt 8), S. 1634–1639. DOI: 10.1099/vir.0.065201-0.