

> Retouradres: RIVM/VSP/BGGO, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

RIVM/VSP/Bureau GGO
Antonie van
Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
[http://www.ggo-
vergunningverlening.nl](http://www.ggo-vergunningverlening.nl)

Contactpersoon
Bureau GGO

T (030) 274 2793
F (030) 274 4401
bggo@rivm.nl

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

Uw kenmerk

Bijlage(n)

Beschikking GGO IM-MV 15-008

1. AANLEIDING

1.1 De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu (hierna: de Staatssecretaris) heeft op 8 mei 2015 een aanvraag, gedateerd 15 april 2015, van het Academisch Ziekenhuis Maastricht ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk GGO IM-MV 15-008.

1.2 Het gaat om een aanvraag om een vergunning voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden, als bedoeld in artikel 3.7, eerste lid, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (hierna: Besluit ggo). De aanvraag heeft betrekking op een klinische studie waarbij naakt DNA wordt toegepast, en is gebaseerd op een door de Minister van Infrastructuur en Milieu (hierna: de Minister) opgestelde milieurisicobeoordeling voor de toepassing van naakt DNA (hierna ook aangeduid als de algemene milieurisicobeoordeling voor naakt DNA).

1.3 Het naakt DNA is een gesloten circulair DNA molecuul zonder eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een genetisch gemodificeerd organisme (ggo). Als het naakt DNA geïnjecteerd wordt in het lichaam van mens of dier dan wordt het naakt DNA door lichaamscellen opgenomen. Zodra het naakte DNA is opgenomen in het erfelijk materiaal van een lichaamscel dan wordt die cel wel als een ggo beschouwd. Bij toepassingen van naakt DNA wordt er daarom van uitgegaan dat er ggo's ontstaan in het lichaam van de proefpersoon. Dergelijke toepassingen zijn vergunningplichtig onder het Besluit ggo.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in het Academisch Ziekenhuis Maastricht, in de gemeente Maastricht.

1.5 Het naakt DNA codeert voor het humane Hepatocyt Growth Factor (HGF) gen. In preklinische studies is aangetoond dat HGF de bloedvatvorming stimuleert, weefselschade kan voorkomen en een anti-inflammatoire werking heeft in modellen voor kritische limb ischemie. Het doel van de klinische studie is om een nieuwe therapie te ontwikkelen tegen kritische limb ischemie.

2. BEOORDELINGSKADER

2.1 Een studie waarbij naakt DNA wordt toegepast in proefpersonen valt onder de doelbewuste introductie voor overige doeleinden. Zie ook paragraaf 8.3 van de nota van toelichting bij het Besluit ggo

Wettelijk beoordelingskader

2.2 Het wettelijk beoordelingskader voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden bestaat uit paragraaf 9.2.2 van de Wet milieubeheer, hoofdstuk 3 van het Besluit ggo en hoofdstuk 3 van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (hierna: Regeling ggo).

2.3 Uit artikel 3.2, eerste lid, van het Besluit ggo volgt de bevoegdheid om te beslissen op aanvragen om een vergunning als bedoeld in dat artikel voor de doelbewuste introductie voor overige doeleinden.

2.4 Een vergunning voor de doelbewuste introductie voor overige doeleinden kan slechts om een beperkt aantal redenen worden geweigerd (zie artikel 9.2.2.3, tweede lid, van de Wet milieubeheer). Het belang van de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu is in dit geval het enige, rechtstreeks bij deze beschikking betrokken belang dat kan worden meegewogen. Voorschriften en beperkingen mogen slechts in het belang van de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu aan de vergunning worden verbonden (zie artikel 9.2.2.3, vijfde lid, van de Wet milieubeheer).

3. PROCEDURELE ASPECTEN

3.1 De aanvraag heeft betrekking op de toepassing van naakt DNA, en is gebaseerd op een door de Minister opgestelde algemene milieurisicobeoordeling voor naakt DNA. Op 27 september 2012 heeft de COGEM positief geadviseerd over de algemene milieurisicobeoordeling (CGM/120927-01).

3.2 De aanvraag is aan de algemene milieurisicobeoordeling getoetst. De samenstelling van het naakt DNA en de verdere kenmerken van de introductie in de onderhavige studie voldoen aan de eisen die worden gesteld in de algemene milieurisicobeoordeling en voldoen daarmee aan artikel 35 van de Regeling ggo. Hiermee bestaat de mogelijkheid op de afgegeven vergunning om latere wijzigingen in de toepassing van het naakt DNA te melden, mits is voldaan aan artikel 35 van de Regeling ggo.

3.3 De aanvraag is gecontroleerd op volledigheid. Deze beschikking is gebaseerd op een volledige aanvraag.

3.4 Deze beschikking is voorbereid met toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer, en, voor zover van toepassing, § 3.2.1 en § 3.2.2 van het Besluit ggo. De toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht en afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer is in overeenstemming met artikel 9.2.2.3, vierde lid, van de Wet milieubeheer.

3.5 Bij de voorbereiding van deze beschikking is ook toepassing gegeven aan artikel 3.10, eerste lid, van het Besluit ggo. Ingevolge deze bepaling wordt binnen 30 dagen na ontvangst van de aanvraag een samenvatting van de aanvraag aan de Europese Commissie gezonden. Bij de beslissing op de aanvraag neemt de Staatssecretaris in aanmerking de opmerkingen die andere lidstaten van de Europese Unie hebben gemaakt (artikel 3.10, tweede lid, tweede volzin, van het Besluit ggo).

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

4. KENMERKEN VAN DE IN DEZE AANVRAAG GEBRUIKTE NAAKT DNA MOLECULEN EN HUN INTRODUCTIE

4.1. Het plasmide DNA

Het naakt DNA bestaat uit een plasmide die het *Hepatocyt Growth Factor* (HGF) gen bevat. Expressie van het HGF gen staat onder controle van een Cytomegalovirus (CMV) promotor sequentie. Verder bevat het plasmide de Bovine Growth Hormone polyadenyleringssequentie en is in het plasmide het gen gekloneerd dat codeert voor een eiwit dat zorgt voor resistentie tegen de antibiotica kanamycine en neomycine.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

4.2. Beschrijving van het onderzoek

Het betreft hier een studie waaraan in totaal 50 proefpersonen zullen deelnemen. Het naakte DNA wordt niet toegediend in de geslachtsklieren. Het naakte DNA wordt uitsluitend toegediend via directe injectie in de huid of dwarsgestreepte spieren of middels tatoeage. De toedieningsplaats wordt direct voorafgaand aan de toediening adequaat gedesinfecteerd met een op alcohol gebaseerd desinfectans. Na de toediening wordt de toedieningsplaats adequaat gereinigd met steriel water of een steriele zoutoplossing. Daarna wordt de toedieningsplaats droog gemaakt.

4.3. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

De productie van het plasmide maakt geen onderdeel uit van de onderhavige vergunning. Tijdens de productie is de batch onderhevig aan diverse algemeen aanvaarde kwaliteitstesten, zoals gesteld in de European Pharmacopoeia, om identiteit, zuiverheid en steriliteit van het product te waarborgen. Alle productiehandelingen vinden plaats volgens current Good Manufacturing Practice (cGMP). Naast het beschreven DNA preparaat worden aan de batch geen andere nucleïnezuren, daaronder mede begrepen oligonucleotiden, van welke aard dan ook toegevoegd. De batch is vrij van verontreinigend DNA en is vrij van organismen, daaronder mede begrepen al dan niet replicatie competente virussen. De batch wordt verworpen indien niet aan de gestelde kwaliteitscontroles wordt voldaan.

Monstername en analyse

Monstername (bloed en urine) en analyse maken deel uit van de onderhavige aanvraag en vinden plaats in het ziekenhuis waar de studie plaatsvindt. Algemene ziekenhuishygiënische maatregelen worden in acht genomen tijdens de toediening van het naakte DNA, tijdens eventuele monstername bij de proefpersoon, bij eventuele bewerking van monsters die in het kader van de studie plaatsvindt.

Overbrenging, vervoer en afval

De overbrenging en het vervoer van genomen monsters na behandeling voldoen aan het bepaalde in bijlage 1 van de Regeling ggo. De opslag van genomen monsters na behandeling vindt plaats conform de werk- en inrichtingsvoorschriften voor 'overig deel GGO-gebied' (ODG) zoals opgenomen in bijlage 9 van de Regeling ggo. Algemene ziekenhuishygiënische maatregelen worden in acht genomen bij de verwerking van afval.

4.4. Interactie met het milieu

Het naakt DNA molecuul bezit geen eigenschappen van een levend organisme of virus en kan daardoor niet in of buiten de gastheer (de proefpersoon) repliceren of gehandhaafd blijven.

5. MILIEURISICOBEOORDELING

De milieurisicobeoordeling is een technisch-wetenschappelijk werkproces waarbij de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu die verbonden zijn aan

de werkzaamheden inzichtelijk worden gemaakt. Deze technisch-wetenschappelijke milieurisicobeoordeling is bij de aanvraag bijgevoegd.

Bij de milieurisicobeoordeling zijn alle punten van bijlage III van richtlijn nr. 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van richtlijn nr. 90/220/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 (PbEU L 106) (hierna: richtlijn 2001/18) beschouwd. Alleen de voor de onderhavige aanvraag relevante aspecten zijn daarna in de beoordeling betrokken. De technisch-wetenschappelijke milieurisicobeoordeling is onder verantwoordelijkheid van het Ministerie uitgevoerd. Bij de analyse van de mogelijke risico's is de methodiek gevolgd zoals beschreven in bijlage II van richtlijn 2001/18 en de bijbehorende beschikking van de commissie van 24 juli 2002 tot vaststelling van richtsnoeren ter aanvulling van bijlage II bij richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van richtlijn 90/220/EEG van de Raad (PbEU L 200) (hierna: richtsnoer 2002/623/EG). Hieronder is deze wetenschappelijk technische milieurisicobeoordeling samengevat.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

5.1 Algemeen

Het naakte DNA preparaat wordt toegediend met een dosis die gebruikelijk is in medische protocollen. Na toediening aan een proefpersoon zal het naakte DNA enige tijd aanwezig blijven in het lichaam. Afhankelijk van de omstandigheden kan dit een periode beslaan van enige weken tot maanden. Gedurende deze periode kunnen de volgende interacties van het naakte DNA met andere organismen optreden:

1. Na toediening van het naakte DNA preparaat kunnen in de proefpersoon genetisch gemodificeerde lichaamscellen ontstaan die kunnen vrijkomen uit het lichaam en zich in het milieu kunnen verspreiden. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat het naakte DNA zelf vrijkomt in het milieu en in contact komen met andere eukaryote cellen.
2. Indien het naakte DNA in contact komt met kiembaancellen, dan kunnen er genetisch gemodificeerde kiembaancellen ontstaan.
3. Het toegediende naakte DNA kan mogelijk in zijn geheel of gedeeltelijk worden geïntegreerd in een genoom van een virus, bijvoorbeeld door recombinatie.
4. Het naakte DNA kan tijdens of na de toediening in contact komen met bacteriën. Dit zal hoofdzakelijk kunnen gebeuren op de toedieningsplaats. In deze bacteriën kan het DNA gehandhaafd blijven als plasmide of door integratie in het genoom. Het kan zich verspreiden in het milieu doordat verspreiding van de bacteriën plaatsvindt, of door horizontale genoverdracht naar andere bacteriën.

5.2 Verspreiding van naakt DNA en genetisch gemodificeerde lichaamscellen

De kans op verspreiding van het toegediende naakte DNA door shedding en dat het naakte DNA in contact komt met andere eukaryote cellen en wordt opgenomen is zeer onwaarschijnlijk. Lichaamscellen van de proefpersoon, die het toegediende DNA hebben opgenomen, kunnen vrijkomen in het milieu. Vrijgekomen cellen hebben, onder milieumomstandigheden, zonder dat er bijzondere voorzorgen worden genomen voor hun instandhouding, geen overlevingskansen. Het risico dat genetisch gemodificeerde lichaamscellen vrijkomen in het milieu en vervolgens kunnen persisteren of dat het naakte DNA vrijkomt in het milieu en wordt opgenomen in eukaryote cellen, is verwaarloosbaar klein.

5.3 Kiembaantransmissie

Het naakte DNA wordt niet direct ingespoten in de geslachtsklieren. Uit experimentele gegevens in proefpersonen en proefdieren blijkt dat verticale transmissie van naakt DNA uitsluitend kan voorkomen indien naakt DNA direct in de geslachtsklieren wordt geïnjecteerd. Gezien de toedieningswijze buiten de geslachtsklieren is het risico dat genetisch gemodificeerde kiembaancellen ontstaan verwaarloosbaar klein.

5.4 Virale transmissie

Er zijn geen andere virale sequenties in het naakte DNA aanwezig die kunnen leiden tot recombinatie of andere interacties met virussen, waardoor milieurisico's zouden kunnen ontstaan. Het risico dat het naakte DNA wordt ingebouwd in een virus en hierdoor naar derden wordt verspreid is verwaarloosbaar klein.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

5.5 Bacteriële transmissie

Er is een zeer geringe kans op opname van naakt DNA door bacteriën, wat kan leiden tot expressie van op het DNA gecodeerde sequenties. De kans bestaat dat deze genen worden overgedragen op bacteriën.

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

5.6 Schatting van het risico

Het naakt DNA molecuul bezit geen eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een ggo. Het plasmide kan na toediening in lichaamscellen terechtkomen waardoor deze genetisch gemodificeerd zijn. De gemodificeerde cellen zelf kunnen buiten de proefpersoon niet overleven. De kans dat het naakt DNA in een overdraagbare vorm in het milieu terecht komt door interactie met een virus of via kiembaantransmissie is verwaarloosbaar klein. Mogelijke nadelige gevolgen van de in het plasmide aanwezige genen zijn daardoor niet van invloed op het algehele risico dat geschat wordt op verwaarloosbaar klein. Opname van het plasmide door bacteriën kan echter niet geheel worden uitgesloten. Daardoor kan ook verspreiding van het plasmide in het milieu plaatsvinden.

5.7 Maatregelen voor risicobeheer

Het geconstateerde risico van opname van naakt DNA door bacteriën kan worden verlaagd door de kans dat dit plaatsvindt te verkleinen op de plek waar de kans op een dergelijke opname het grootst is: op de huid, op de plaats waar de toediening plaats vindt. Opname van DNA door bacteriën kan effectief worden tegengegaan door de toedieningsplaats te desinfecteren met een op alcohol gebaseerd desinfectans, waardoor op de huid aanwezige bacteriën worden afgedood, en door na de toediening eventueel nog op de huid aanwezig DNA weg te wassen met steriel water of een steriele zoutoplossing. Aangezien het naakte DNA een antibioticum-resistentie gen tegen kanamycine of neomycine kan bevatten, dient selectieve druk op bacteriën in de huid, die een plasmide met dit antibioticum-resistentie gen op hebben genomen, voorkomen te worden door kanamycine en neomycine niet te gebruiken tijdens de klinische studie.

Met inachtneming van de risicobeheermaatregelen wordt de kans dat het naakte DNA opgenomen wordt door bacteriën die vervolgens replicatie van het plasmide kunnen faciliteren verwaarloosbaar klein.

6 CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

In Bijlage II, onder D1 van richtlijn 2001/18 worden een aantal punten opgesomd die, waar passend, dienen als basis voor de conclusies over de mogelijke milieueffecten van de voorgenomen introductie van de ggo's in het milieu. Voor de volledigheid van de risicobeoordeling worden al deze punten hieronder opgesomd voor de in deze vergunning aangevraagde werkzaamheden, met hun bijbehorende conclusies. De conclusies voor elk van deze punten worden alleen beschreven voor de ingebrachte genen. De conclusies gelden voor het hele Nederlandse grondgebied binnen de Europese grenzen.

1. Waarschijnlijkheid dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder omstandigheden van de voorgestelde introductie

De waarschijnlijkheid dat het naakt nucleïnezuur persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein, omdat het naakte DNA niet zal leiden tot het ontstaan

van een ggo dat zelf persistente of invasieve eigenschappen heeft. De kans op transmissie van het naakte DNA door bacteriën, het ontstaan van recombinante virussen, of transmissie van het plasmide via de kiembaan is verwaarloosbaar klein.

2. Selectieve voordelen of nadelen die op het ggo zijn overgedragen en de waarschijnlijkheid dat zulks geschiedt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie

De waarschijnlijkheid van een verhoogd selectief voordeel bij toepassing van het naakt nucleïnezuur is verwaarloosbaar klein, omdat het naakte DNA niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat zelf selectieve voordelen of nadelen heeft. De kans op transmissie van het plasmide door bacteriën, het ontstaan van recombinante virussen, of transmissie van het naakte DNA via de kiembaan is verwaarloosbaar klein.

3. Kans op overdracht op andere soorten onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie van het ggo en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten kunnen worden overgedragen

De waarschijnlijkheid van overdracht op andere soorten bij toepassing van het naakt nucleïnezuur is verwaarloosbaar klein, omdat het naakte DNA niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat zelf in een actieve overdraagbare vorm in het milieu terecht komt. De kans op transmissie van het plasmide door bacteriën, het ontstaan van recombinante virussen, of transmissie van het naakte DNA via de kiembaan is verwaarloosbaar klein.

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

De waarschijnlijkheid van milieueffecten op doelwitorganismen bij toepassing van het naakt nucleïnezuur is verwaarloosbaar klein, omdat het naakte DNA niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat in een actieve overdraagbare vorm in het milieu terecht komt. De cellen in de proefpersoon die genetisch gemodificeerd worden door opname van het plasmide DNA zijn op zichzelf, buiten de proefpersoon, niet levensvatbaar en zullen niet in het milieu overleven. De kans dat transmissie van het naakte DNA door bacteriën, het ontstaan van recombinante virussen, of transmissie van het plasmide via de kiembaan optreedt, is verwaarloosbaar klein.

5. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de menselijke gezondheid van mogelijke directe en indirecte interacties tussen het ggo en personen die werken met, in contact komen met of in de nabijheid komen van ggo-introductie

De waarschijnlijkheid van effecten op menselijke gezondheid bij toepassing van het naakt nucleïnezuur is verwaarloosbaar klein, omdat het naakte DNA niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat zelf nadelige effecten op de menselijke gezondheid teweegbrengt. De kans dat transmissie van het naakte DNA door bacteriën, het ontstaan van recombinante virussen, of transmissie van het plasmide via de kiembaan optreedt, is verwaarloosbaar klein.

6. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de gezondheid van dieren en effecten op de voeder/voedselketen van consumptie van het ggo en alle daarvan afgeleide producten indien deze voor diervoeder bestemd zijn.

Er is geen sprake van consumptie. Effecten op de voeder/voedselketen als gevolg van consumptie zijn dan ook niet aan de orde.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

7. Mogelijke verandering in de staande medische praktijk

De waarschijnlijkheid van verandering in de staande medische praktijk effecten bij toepassing van het naakt nucleïnezuur is verwaarloosbaar klein, omdat het naakte DNA niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat zelf invloed heeft op de staande medische praktijk. De kans dat transmissie van het plasmide door bacteriën, het ontstaan van recombinante virussen, of transmissie van het plasmide via de kiembaan optreedt, is verwaarloosbaar klein.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie Veiligheid en
Risico's

7 ZIENSWIJZEN

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

Naar aanleiding van de kennisgeving van de aanvraag en de ontwerpbeschikking zijn zienswijzen ingebracht door:

- M. Bos, te Lelystad, ook namens De Gentechvrije Burgers

1. De indiener van de zienswijzen vraagt zich af welke mogelijke gevaren er kunnen zijn voor de patiënten die deel zullen nemen aan deze proeven. De voornaamste vraag hierbij is: hoe zeker bent u er van, dat er geen schadelijke effecten op zullen treden, afgezien van het feit, of er eigenlijk wel enig voordeel voor de patiënten zal zijn. De indiener van de zienswijzen wil niet dat deze proeven op mensen worden gedaan.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/120927-01) over de milieurisicoanalyse en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De vraag of er wel enig voordeel voor de patiënten is, is niet gericht op de milieurisicoanalyse. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit ggo. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

De mogelijke risico's, eventuele voordelen voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

2. De indiener van de zienswijzen verwijst naar eerdere zienswijzen/ bezwaarschriften (IM 09-001) over een gentechproef tegen kritische ledemaat ischemie (CLI) (Tamaris proef) die volgens de indiener ook betrekking hebben op de huidige aanvraag. In de zienswijze waarnaar verwezen wordt vragen de indieners van de zienswijzen zich af wat de mogelijke gevaren kunnen zijn voor de patiënten die deel zullen nemen aan de proeven. Daarbij refereert M. Bos naar een fragment in de aanvraag waarin gemeld wordt dat bij een patiënt in een eerdere klinische studie retinopathy werd waargenomen. Tevens wijst M. Bos op enkele artikelen over FGF-1 in relatie tot angiogenese en cardiovasculaire aandoeningen. Zij vindt deze artikelen aanleiding om deze proeven niet op mensen uit te voeren.

Reactie: Deze zienswijzen zijn niet gericht op de milieurisicoanalyse van de voorgenomen werkzaamheden, maar hebben enkel betrekking op het welzijn en de gezondheid van de patiënten die deelnemen aan de studie. Ten overvloede kan vermeld worden dat de risico's voor de deelnemende patiënten niet worden meegewogen onder het Besluit ggo. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

3. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) zijn de indieners van de zienswijzen van mening dat er andere ongevaarlijke methoden zijn om open benen te

behandelen, waaronder honing en Aloë Vera, en willen niet dat deze proeven op mensen worden gedaan.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft enkel betrekking op de mogelijkheden van alternatieve behandelingen voor de aandoeningen van de patiënten. Ten overvloede kan vermeld worden dat de beschikbaarheid van mogelijke alternatieve behandelingsmethoden voor de deelnemende patiënten niet worden meegewogen onder het Besluit ggo. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

4. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) verwijst M. Bos naar EU richtlijn 2001/20/EG waarin vermeld staat "According to Article 9 of Directive 2001/20/EC1, a clinical trial on a medicinal product for human use may not start until the appropriate Ethics Committee has issued a favourable opinion." M. Bos vraagt zicht af of dit gebeurd is en waar dat ingezien kan worden.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken welke gewaarborgd wordt door de CCMO. M. Bos geeft niet aan welke risico's voor mens en milieu zij ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. De medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

5. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) stellen de indieners van de zienswijze dat in de kennisgevingstekst vermeld wordt dat met de studie verwacht wordt dat de wond geneest en amputatie voorkomen wordt, terwijl dit niet in de aanvraag staat. Zij vinden dit een misleidende tekst en verzoeken dit bij de eerstvolgende advertentie te rectificeren.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige aanvraag met naakt DNA dat codeert voor het humane Hepatocyt Growth Factor (HGF) gen, welke uitgevoerd wordt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

6. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) vraagt M. Bos zich af bij hoeveel patiënten in een eerdere klinische studie verbetering is waargenomen.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft enkel betrekking op de effectiviteit van de behandeling in een voorgaande klinische studie. Ten overvloede kan vermeld worden dat de effectiviteit van de behandelingsmethode niet wordt meegewogen onder het Besluit ggo. M. Bos geeft niet aan welke risico's voor mens en milieu zij ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

7. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) is het M. Bos niet duidelijk of er 490 patiënten per ziekenhuis of in heel Nederland behandeld zullen worden.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige aanvraag met naakt DNA dat codeert voor het humane Hepatocyt Growth Factor (HGF) gen, welke uitgevoerd wordt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

8. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) vragen de indieners van de zienswijze zich af waarom de firmamaan Sanofi-Aventis en het middel Tamaris niet in de advertentie genoemd worden.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige aanvraag met naakt DNA dat codeert voor het humane Hepatocyt Growth Factor (HGF) gen, welke uitgevoerd wordt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

9. In de zienswijze op de Tamaris proef (IM 09-001) vraagt M. Bos zich af of een onderzoek waarnaar verwezen wordt in de vergunningaanvraag als onafhankelijk aangeduid kunnen worden aangezien de auteurs verbonden zijn aan Sanofi-Aventis.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige aanvraag met naakt DNA dat codeert voor het humane Hepatocyt Growth Factor (HGF) gen, welke uitgevoerd wordt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

10. Volgens de indiener van de zienswijzen kleven er wel degelijk gevaren aan de toediening van naakt DNA. De indiener verwijst naar fragmenten van teksten van Dr. Mae Wan Ho en andere wetenschappers.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/120927-01) over de milieurisicoanalyse en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

11. De indiener van de zienswijzen wijst op het aanwezige kanamycine resistentiegen en de gevaren die dit met zich meebrengt voor de behandeling van infecties. De indiener refereert daarbij naar andere rapporten.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA, al dan niet met een kanamycine of neomycine resistentiegen, niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. In de risicomanagementmaatregelen is opgenomen dat kanamycine en neomycine niet gebruikt mogen worden tijdens de klinische studie. Dit om te voorkomen dat er mogelijk selectieve druk ontstaat op bacteriën in de huid, die het naakt DNA met dit antibioticum-resistentie gen opgenomen zouden kunnen hebben. Daarnaast moet de toedieningsplaats direct voorafgaand aan de toediening gedesinfecteerd worden met een op alcohol gebaseerd desinfectans. Na de toediening moet de toedieningsplaats gereinigd worden van eventueel aanwezig DNA met steriel water of een steriele zoutoplossing. De risico's voor mens en milieu zijn hiermee verwaarloosbaar klein.

12. De indiener van de zienswijzen maakt zich zorgen om het gebruik van de cytomegalovirus (CMV) promotor. In een aangehaald fragment wordt op de mogelijke gevaren gewezen.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De risico's dat, door toepassing van de CMV promotor in immuuncompetente proefpersonen, vorming van recombinante HCMV virussen optreedt en het daarmee gepaard gaande verspreidingsrisico zijn verwaarloosbaar klein. De mogelijkheid van recombinitie in immuungecompromitteerde personen en pasgeborenen kan echter niet worden uitgesloten. In de risicomanagementmaatregelen is daarom opgenomen dat toediening aan immuungecompromitteerde proefpersonen en pasgeborenen uitgesloten is. De risico's voor mens en milieu zijn hiermee verwaarloosbaar klein.

13. De indiener van de zienswijzen wijst op mogelijke belangenverstremming van de onderzoekers aangezien ze soms betaald worden om patiënten deel te laten nemen aan de studie.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op ethische aspecten van de proef. Deze aspecten worden niet

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

meegewogen onder het Besluit ggo. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

14. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat het bij genetische manipulatie gaat om een pseudowetenschap.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

15. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat het milieu, het (riool- en grond)water, de bodem en de lucht zwaar verontreinigd kunnen worden als de gentech organismen ontsnappen of doelbewust losgelaten worden.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu.

16. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat het niet meer mogelijk is deze beslissing terug te draaien wanneer men genetisch gemanipuleerde organismen eenmaal in het milieu heeft losgelaten. De in het milieu gebrachte gentech organismen kunnen een gevaar opleveren voor de gezondheid van het milieu, van de mens, het dier en de plant. Het is mogelijk dat ggo's mede verband houden met Agrobacterium & Morgellons Disease. Vooral laboranten en boeren moeten beducht zijn voor besmetting.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. Het is onduidelijk hoe het punt over Agrobacterium & Morgellons Disease betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt verder niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

17. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat over een langere tijd in het oneindig complexe ecosysteem veranderingen kunnen optreden, waarvan de aard en omvang met de huidige stand van de wetenschap onmogelijk is te overzien.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicoanalyse, waaruit blijkt dat de toepassing van het naakt DNA, zowel op korte als op langere termijn, niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/120927-01) over de milieurisicoanalyse en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

18. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat genetische vervuiling potentieel vervuiling is die zichzelf vermenigvuldigt.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

19. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat dit de kwaliteit van het leven van alle toekomstige generaties van alle levensvormen in het gedrang kan brengen.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

20. De indiener van de zienswijzen heeft bezwaren tegen ggo's omdat in deze situatie er maar één zinnige beslissing mogelijk is: geen genetische manipulatie! In plaats daarvan moeten reeds bestaande natuurlijke technologieën op grond van een ruimer inzicht in de werkelijkheid onderzocht en aangewend worden, en waar nodig moeten zij ontwikkeld worden.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

21. De indiener van de zienswijzen vindt dat deze experimentele genterapieproef niet mag plaatsvinden omdat er ethische bezwaren aan kleven.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op ethische argumenten welke gewaarborgd wordt door de CCMO. De indieners van de zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. De medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

22. De indiener van de zienswijzen vindt dat deze experimentele genterapieproef niet mag plaatsvinden omdat alles erop wijst dat de experimenten louter plaatsvinden om markttoelating te krijgen voor Collatogene.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op de mogelijke markttoelating. De indieners van de zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens en milieu zij zien. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

8 OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Er zijn geen opmerkingen ontvangen.

9 CONCLUSIE

Het naakt DNA molecuul heeft geen eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een ggo. Na toediening in de proefpersoon kan het plasmide DNA terechtkomen in lichaamscellen. Hierdoor draagt de proefpersoon een aantal genetisch gemodificeerde cellen. Deze cellen zijn buiten de proefpersoon niet levensvatbaar en zullen niet in het milieu overleven. In de genetisch gemodificeerde cellen is het theoretisch mogelijk dat het naakt DNA een interactie aangaat met aanwezige virussen of virale sequenties waardoor een genetisch gemodificeerd virus ontstaat. De kans hierop is echter verwaarloosbaar klein. Tevens is met inachtneming van de risicobeheermaatregelen de kans verwaarloosbaar klein dat het naakt DNA opgenomen wordt door bacteriën die vervolgens replicatie van het plasmide kunnen faciliteren. Tot slot is de kans op het optreden van kiembaanoverdracht (verticale transmissie) verwaarloosbaar klein.

Uit de milieurisicobeoordeling blijkt dat aan de aangevraagde werkzaamheden, als deze onder de voorwaarden van deze beschikking worden uitgevoerd, geen mogelijke effecten verbonden zijn die onaanvaardbaar zijn voor mens en milieu. De aanvraag voldoet daarmee aan de wettelijke vereisten. Er zijn op basis van artikel 9.2.2.3, tweede lid, van de Wet milieubeheer dan ook geen redenen om de aangevraagde werkzaamheden te weigeren.

Naar aanleiding van deze overwegingen zal de vergunning worden verleend.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

Besluit

- I. Aan het Academisch Ziekenhuis Maastricht wordt vergunning verleend voor doelbewuste introductie in het milieu als bedoeld in artikel 3.2, eerste lid, van het Besluit ggo.*
- II. De vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden in de gemeente Maastricht.*
- III. De aanvraag met eventuele bijbehorende aanvullingen maken deel uit van deze vergunning.*
- IV. Aan de vergunning worden de navolgende voorschriften verbonden.*

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

Voorschriften

Artikel 1. Definities en begrippen

1. Op deze vergunning zijn de volgende definities van toepassing:
 - a) COGEM: de Commissie genetische modificatie, ingesteld bij artikel 2.26 van de Wet milieubeheer;
 - b) De Minister: De Minister van Infrastructuur en Milieu;
 - c) de Staatssecretaris: De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu;
 - d) het Besluit ggo: het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - e) de Regeling ggo: de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013.
2. Voor het overige zijn de definities van het Besluit ggo en de Regeling ggo op deze vergunning van toepassing.
3. Bij ieder voorschrift van deze vergunning kunnen, met het oog op de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu, door de Staatssecretaris nadere eisen worden gesteld. De vergunninghouder dient aan de gestelde nadere eis te voldoen.

Artikel 2. Algemene voorschriften

1. De werkzaamheden mogen als bedoeld onder II, uitsluitend doorgang vinden voor zover die werkzaamheden zijn beschreven in een beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in artikel 4 en voor zover er minstens 15 dagen zijn verstreken nadat die beschrijving conform artikel 4 aan de Staatssecretaris is gezonden of zodra de ontvangst van de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden schriftelijk is bevestigd.
2. De vergunninghouder dient tijdens de uitvoering van de werkzaamheden als bedoeld onder II, zich te verzekeren van de volledige zeggenschap over de werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen.
3. De medewerkers die worden betrokken bij de doelbewuste introductie voor overige doeleinden waarop deze vergunning betrekking heeft, worden van de inhoud van deze vergunning in kennis gesteld voordat zij met de activiteiten aanvangen.

Artikel 3. Bijzondere voorschriften

1. De toedieningsplaats wordt direct voorafgaand aan de toediening gedesinfecteerd met een op alcohol gebaseerd desinfectans.
2. Na de toediening wordt de toedieningsplaats gereinigd van eventueel aanwezig DNA met steriel water of een steriele zoutoplossing.
3. Kanamycine en neomycine mogen niet gebruikt worden bij een proefpersoon tijdens deze studie.
4. Toediening aan immuungecompromitteerde proefpersonen is uitgesloten indien een CMV promotor aanwezig is.

Artikel 4. Voorschriften met betrekking tot de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden

1. De vergunninghouder is verplicht voor de aanvang van de werkzaamheden een beschrijving van de voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in artikel 42 van de Regeling ggo aangetekend te zenden aan de Staatssecretaris.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Artikel 5. Voorschriften met betrekking tot controle

1. Iedere wijziging van gegevens met betrekking tot de vergunningaanvraag (bijvoorbeeld wijziging van contactpersoon of milieuveiligheidsfunctionaris) moeten in het logboek worden opgenomen en onverwijld schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld.
2. Gedurende het uitvoeren van de onder II bedoelde werkzaamheden op de locatie moet regelmatig en doelmatig gecontroleerd worden op afwijkingen ten opzichte van de gegevens in de onderliggende aanvraag. Deze afwijkingen dienen te worden genoteerd in het logboek.
3. Afwijkingen, zoals bedoeld in het tweede lid, die van invloed kunnen zijn op de risico's voor mens en milieu van de werkzaamheden, dienen onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris gemeld te worden.
4. Iedere onvoorziene omstandigheid die de werkzaamheden betreft zoals beschreven onder II moet onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld.
5. Bij een melding, als bedoeld in het derde en vierde lid, moeten aan de Staatssecretaris onverwijld de gegevens zoals gevraagd in het meldingsformulier "onvoorziene omstandigheden en afwijkingen introductie in het milieu" worden doorgegeven. Dit formulier is beschikbaar via de website <http://www.ggo-vergunningverlening.nl>.

Ons kenmerk
IM-MV 15-008

21 juli 2015,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU,

namens deze,

de directeur Veiligheid en Risico's,



drs. ing. Peter Torbijn

Op het tijdstip van afgifte van deze vergunning zijn de adresgegevens als volgt:

De Staatssecretaris:

De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, p.a. Directie Veiligheid en Risico's,
Postbus 30945, 2500 GX Den Haag.

Voor een melding:

Bij een schriftelijke melding kan contact opgenomen worden met het
RIVM/VSP/Bureau GGO, RIVM/VSP/Bureau GGO, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9,

Postbus 1, 3720 BA Bilthoven of via (030) 274 4401.

Bij een telefonische melding kan 24 uur per dag contact opgenomen worden met het Ministerie, 0800-3518700 (vanuit buitenland: 00 31 70 4568625). Tijdens kantooruren kan ook contact opgenomen worden met het RIVM/VSP/Bureau GGO, telefoonnummer (030) 274 2793.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie Veiligheid en
Risico's

Ons kenmerk
IM-MV 15-008