

> 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://bggo.rivm.nl>

Contactpersoon
Bureau GGO

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1

Uw kenmerk

Bijlage(n)

Beschikking GGO IM-MV 15-010_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu (hierna: de Staatssecretaris) heeft op 24 juni 2015 een aanvraag, gedateerd 23 juni 2015, van Stichting Katholieke Universiteit, Radboudumc, te Nijmegen ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 15-010.

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 vaccinatiestudie met genetisch gemodificeerde malaria parasieten in proefpersonen.

1.3 In deze studie wordt gebruik gemaakt van een genetisch gemodificeerde malariaparasiet, *Plasmodium berghei* ANKA, cl15cy1. In de parasiet is een *Plasmodium falciparum* gen gekloneerd dat codeert voor het circumsporozoïte (CS) eiwit. Het doel van de klinische studie is om een vaccin te ontwikkelen tegen malaria dat bestaat uit een levende genetisch gemodificeerde parasiet. Het primaire doel van de fase 1 en 2 studies is om de veiligheid en effectiviteit van het vaccin te evalueren.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in de gemeente Nijmegen.

2. BEOORDELINGSKADER

2.1 Een studie waarbij genterapie 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 kader

2.2 Het wettelijk beoordelingskader voor aanvragen om een vergunning voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden bestaat uit paragraaf 9.2.2 van de Wet milieubeheer en hoofdstuk 3 van het Besluit ggo.

¹ Voor definities van gebruikte begrippen zie ook artikel 1 van de vergunning.

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).

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

3. PROCEDURELE ASPECTEN

3.1 De aanvraag moet onder meer een milieurisicobeoordeling bevatten overeenkomstig bijlage II bij 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), zoals aangevuld met daarop betrekking hebbende besluiten of aanbevelingen van de Raad van de Europese Unie of van de Europese Commissie. Zie ook de definitie van "milieurisicobeoordeling" in artikel 1.5 van het Besluit ggo.

3.2 De aanvraag is getoetst aan de milieurisicobeoordeling over de risico's voor mens en milieu die aan de voorgenomen handelingen met ggo's verbonden kunnen zijn.

3.3 De aanvraag is aangevuld. De aanvullingen zijn ontvangen op 21 september 2015, 2 november 2015 en op 20 november 2015.

3.4 De aanvraag, inclusief de aanvullende informatie, is gecontroleerd op volledigheid. Deze beschikking is gebaseerd op een volledige aanvraag.

3.5 Deze beschikking is voorbereid met toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer, en de paragrafen 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.

3.6 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).

4. KENMERKEN VAN DE IN DEZE AANVRAAG GEBRUIKTE GGO'S EN HUN INTRODUCTIE

4.1. Het uitgangsgo

De te gebruiken malariaparasiet, *Plasmodium berghei* ANKA, cl15cy1, is een natuurlijke stam afkomstig uit centraal Afrika. De Afrikaanse boomrat (*Grammomys surdaster*) vormt de natuurlijke gastheer van deze parasiet. Met uitzondering van muizen en ratten (*Leggata bella*, *Praomys jacksoni* en *Thamnomys surdasteri*), vormen andere zoogdieren, waaronder de mens, geen natuurlijk reservoir voor de

parasiet. Malaria vormt een bedreiging voor meer dan 3 miljard mensen wereldwijd. Kenmerkend voor malaria zijn de koortsaanvallen, gepaard gaand met koude rillingen en soms braken, welke uiteindelijk tot de dood kunnen leiden.

4.2. Levenscyclus uitgangsgangorganisme

Met de malariaparasiet geïnfecteerde muggen kunnen mensen steken waarbij zogenaamde sporozoïeten in het bloed terechtkomen. Deze sporozoïeten migreren door de bloedbaan naar de lever. In de lever worden hepatocyten geïnfecteerd, waarbij de sporozoïeten groeien en vermenigvuldigen gedurende 2 tot 3 dagen. Dit zogenaamde leverstadium is asymptomatisch. Zodra de hepatocyten openbarsten komen de dochterparasieten (merozoiëten) weer in de bloedbaan terecht. In de bloedbaan infecteren de merozoïëten rode bloedcellen en vermenigvuldigen zich hierin. Het infecteren, vermenigvuldigen en vrijkomen van merozoïëten is een cyclus van 24 uur. Alle pathologie van malaria, zoals hoge koorts, vindt plaats gedurende deze cyclus welke ook wel het asexuele bloedstadium wordt genoemd. Gedurende de vermenigvuldiging in het bloed ontwikkelt een klein gedeelte van de merozoïëten zich tot gametocyten. Alleen gametocyten kunnen muggen infecteren als ze door de muggen opgezogen worden tijdens een bloedmaal. In de mug kunnen de gametocyten zich in de speekselklieren ontwikkelen tot sporozoïeten die weer mensen kunnen infecteren.

Naast infecties door geïnfecteerde muggen, kan er alleen infectie optreden met de parasiet via direct bloed contact met rode bloedcellen die geïnfecteerd zijn met merozoïëten (aseksuele bloedstadium) of sporozoïeten. Infectie via het asexuele bloedstadium van de parasiet (merozoiëten), gametocyten of sporozoïeten is niet mogelijk via aerosoltransmissie of contact met andere lichaamsvloeistoffen.

De natuurlijke vectoren van *P. berghei* zijn *Anopheles* muggen, te weten *Anopheles dureni*, *Anopheles stephensi* en *Anopheles gambiae*. Alleen *Anopheles atroparvus* is waargenomen in de kustgebieden van Nederland, maar verondersteld wordt dat deze soort nagenoeg uitgestorven is. In Nederland komt *P. berghei* niet voor in knaagdierpopulaties en zijn de *Anopheles* muggen die *P. berghei* kunnen verspreiden onder natuurlijke condities niet aanwezig.

4.3. De insertie

De gebruikte genetisch gemodificeerde malariaparasiet *P. berghei* ANKA, cl15cy1, is ontwikkeld door een *P. falciparum* gen in het genoom te kloneren dat codeert voor het circumsporozoïte (CS) eiwit. Het genconstruct dat hiervoor gebruikt is bestaat uit een UIS4 promotor regio van *P. berghei* en het gen coderend voor het CS eiwit. Het construct wordt geflankeerd door 3' en 5' UTR (untranslated region) sequenties die homoloog zijn aan locus 230p van *P. berghei* chromosoom 3. In dit locus is eerst via homologe recombinatie een selectiemarker (*hdhfr::yfcu*) gekloneerd. De flankerende sequenties van het genconstruct zijn gebruikt om het construct via homologe recombinatie te kloneren in locus 230p van *P. berghei*. Hierdoor wordt het genconstruct geïntereerd en wordt de selectiemarker verwijderd. Het CS gen staat onder controle van de UIS4 promotor van *P. berghei* welke alleen actief is in sporozoïeten en tijdens het leverstadium van de parasiet. Het CS eiwit is het voornaamste eiwit op het oppervlakte van *Plasmodium* sporozoïeten. Het eiwit speelt een rol bij de motiliteit en celinvasie van de sporozoïeten in de lever. Daarnaast is het eiwit van belang voor het induceren van een afweerreactie tegen de parasiet.

4.4. Het ggo

Het resultaat is dat de malariaparasiet *P. berghei* een extra eiwit afkomstig van *P. falciparum* op het oppervlakte van sporozoïeten tot expressie brengt. De vaccinstam zal zich naar verwachting, evenals wildtype *P. berghei*, niet verder kunnen ontwikkelen in humane rode bloedcellen en zal apathogeen zijn voor mensen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

4.5. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Radboudumc in de gemeente Nijmegen. In totaal zullen maximaal 200 proefpersonen worden geïncubeerd. Het doel van de klinische studie is om een vaccin te ontwikkelen tegen malaria dat bestaat uit een levende genetisch gemodificeerde parasiet. Het primaire doel van de fase 1 en 2 studies is om de veiligheid en effectiviteit van het vaccin te evalueren. Proefpersonen worden niet gehospitaliseerd en ze worden gevolgd op een 'out-patient' basis. Het ggo wordt via met het ggo geïnficeerde muggen toegediend in een aparte geconditioneerde ruimte van het Radboudumc. Geïnficeerde muggen zitten in een kooi in die uitgerust is met onder andere twee muggennetten. Proefpersonen worden gedurende 15 minuten geïnficeerd door de arm tegen het muggennet te houden waar de muggen doorheen kunnen steken. Alle muggen worden geteld op het moment dat er mee gewerkt gaat worden en na afloop van de werkzaamheden. In het onwaarschijnlijke geval dat een mug ontsnapt uit de kooi zijn maatregelen getroffen om te voorkomen dat de ontsnapte mug de kamer kan verlaten.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

In de fase 1 studie zullen proefpersonen, verdeeld over drie groepen, blootgesteld worden aan 5 tot maximaal 75 beten van met het ggo geïnficeerde muggen. De proefpersonen worden frequent gemonitord waarbij telkens bloed wordt afgenomen. In deze bloedmonsters wordt met qPCR getest op de aanwezigheid van parasieten. Indien bloedmonsters positief testen voor parasieten, dan worden de proefpersonen behandeld met anti-malariamedicijnen. Na 28 dagen worden alle proefpersonen, van de eerste twee groepen, die nog niet met anti-malaria medicijnen behandeld zijn alsnog behandeld met anti-malaria medicijnen. De derde groep gaat door naar de fase 2 studie. In de fase 2 studie wordt de groep die al blootgesteld is aan 75 muggenbeten nog drie maal blootgesteld aan 75 beten van met het ggo geïnficeerde muggen met een interval van telkens vier tot acht weken. Drie of vier weken na de laatste blootstelling aan het ggo worden de proefpersonen blootgesteld aan 5 beten van met wildtype *P. falciparum*, stam NF54, geïnficeerde muggen. De proefpersonen worden frequent gemonitord waarbij telkens bloed wordt afgenomen. Indien bloedmonsters positief testen voor parasieten, dan worden de proefpersonen behandeld met anti-malariamedicijnen. Na 28 dagen worden alle proefpersonen die nog niet met anti-malaria medicijnen behandeld zijn alsnog behandeld met anti-malaria medicijnen.

4.6. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie en vervoer

Productie van het ggo valt niet onder de aangevraagde werkzaamheden. Productie vindt plaats onder vergunning IG 97-018 van het Radboudumc. Het ggo wordt geproduceerd in een biologisch systeem met behulp van muggen en SPF (*Specific-Pathogen-Free*) muizen. Het genotype en de identiteit van het geproduceerde ggo worden in verschillende productiestadia gecontroleerd met behulp van specifieke PCR methoden en door het sequencen van het hele genoom. Een batch wordt alleen vrijgegeven indien voldaan is aan de gestelde kwaliteitscriteria, waaronder zuiverheid, identiteit en veiligheid.

Monsternamen en analyse

Monitoring, collectie en opslag van bloedmonsters maken deel uit van de onderhavige aanvraag. Analyse vindt plaats onder vergunning IG 97-018. Monitoring en collectie van bloedmonsters vindt plaats in het 'Centre for Clinical Malaria Studies' in het Radboudumc, terwijl opslag en analyse van de bloedmonsters plaatsvindt in de 'Division of Research Medical Parasitology' in het Radboudumc. Tijdens het hanteren van de monsters zullen algemene ziekenhuishygiënische maatregelen worden gehanteerd, waarbij standaard ziekenhuisprocedures gevolgd zullen worden om bloedcontact te voorkomen.

Afval

Al het met het ggo besmet afval zal volgens ggo-richtlijnen worden afgevoerd. Het

overige afval zal worden afgevoerd naar een verbrandingsinstallatie volgens algemene richtlijnen (UN3291).

4.7. Interactie met het milieu

In de genetisch gemodificeerde malariaparasiet *P. berghei* is een *P. falciparum* gen gekloneerd dat codeert voor het CS eiwit. Het CS eiwit is het voornaamste eiwit op het oppervlakte van *Plasmodium* sporozoïeten en speelt een rol bij de motiliteit en celinvasie van de sporozoïeten in de lever. Na infectie met het ggo in proefpersonen is het de verwachting dat het ggo, evenals wildtype *P. berghei*, zich niet verder kan ontwikkelen in rode bloedcellen. Indien het ggo toch in staat is om zich te ontwikkelen tot merozoïeten, dan kan het ggo zich alleen verspreiden via bloedtransfusie of orgaandonatie, incident met prikken van een naald, of als de proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo (in de vorm van gametocyten) opneemt.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

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 gevoegd.

De milieurisicobeoordeling is uitgevoerd voor de in de aanvraag beschreven werkzaamheden.

5.1. Algemeen

In de milieurisicobeoordeling wordt beoordeeld of en hoe derden blootgesteld kunnen worden aan het ggo, en of vervolgens infectie van derden met het ggo op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als derden geïnfecteerd raken met het ggo.

5.2. Het ggo

Van de insertie van het CS gen wordt verwacht dat dit geen invloed heeft op de groei en virulentie van het ggo in vergelijking met wildtype *P. berghei*. Het CS eiwit zal naar verwachting geen invloed hebben op de pathogeniteit voor dieren of het apathogene karakter van het ggo in de mens. De moleculaire determinanten van de soortspecificiteit zijn niet bekend. Het CS eiwit komt normaal niet voor gedurende het pathogene bloedstadium van de parasiet en speelt daarom geen rol bij de infectie van rode bloedcellen. Zowel wildtype *P. berghei* als het ggo zijn even gevoelig voor de antimalaria medicijnen chloroquine, mefloquine, atovaquone, artemisinine, en lumefantrine.

5.3. Mogelijk schadelijke effecten van het ggo en de evaluatie van de mogelijke gevolgen van deze effecten

Na infectie met het ggo in proefpersonen is het de verwachting dat de parasiet zich niet verder kan ontwikkelen in rode bloedcellen waardoor de typische malaria symptomen niet kunnen optreden. *P. berghei* met het CS eiwit zal naar verwachting geen schadelijke effecten veroorzaken in vergelijking met wildtype *P. berghei*. Het CS eiwit komt normaal niet voor gedurende het pathogene bloedstadium van de parasiet en speelt daarom geen rol bij de infectie van rode bloedcellen. Preklinische studies in muggen en *in vitro* in leverweefsel van knaagdieren met het ggo hebben aangetoond dat expressie van het CS eiwit geen invloed heeft op de levenscyclus van de parasiet. Daarbij staat het CS gen onder controle van de UIS4 promotor van *P. berghei* welke alleen actief is in sporozoïeten en tijdens het leverstadium van de parasiet. Het CS eiwit zal naar verwachting geen invloed hebben op het apathogene karakter van *P. berghei* voor mensen. In de natuurlijke gastheer zal het ggo evenals wildtype *P. berghei* malaria veroorzaken.

Het ggo is in preklinische studies geïnjecteerd in gehumaniseerde muizen, welke humane rode bloedcellen in hun bloedbaan hebben. In dit muizenmodel is aangetoond dat het ggo evenals wildtype *P. berghei*, niet in staat was zich in humane rode bloedcellen te ontwikkelen tot merozoïeten. Hierdoor kunnen de typische malaria symptomen niet optreden. In de natuurlijke gastheer zal het ggo evenals wildtype *P. berghei* malaria veroorzaken.

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

Indien het ggo toch in staat is om zich te ontwikkelen tot merozoïeten kunnen in het ergste geval dezelfde klinische verschijnselen ontstaan als een infectie met een wildtype malariaparasiet. Indien het ggo in staat is te ontwikkelen tot merozoïeten, dan kan het ggo zich alleen verspreiden via bloedtransfusie of orgaandonatie, incident met prikken van een naald, of als de proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo (gametocyten) opneemt. In derden kunnen dan dezelfde klinische effecten optreden als infectie met een wildtype malariaparasiet.

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect

Het ggo bestaat uit *P. berghei* met daarin een *P. falciparum* gen gekloneerd dat codeert voor het CS eiwit. Het CS eiwit zal naar verwachting geen invloed hebben op de persistentie, invasiviteit of gastheerbereik van het ggo in vergelijking met wildtype *P. berghei*. Het CS eiwit zal naar verwachting ook geen invloed hebben op het apathogene karakter van *P. berghei* voor mensen. De malariaparasiet *P. berghei* wordt veel gebruikt in malariaonderzoek. Tot nu toe zijn geen meldingen geweest van medewerkers die (accidenteel) gestoken zijn door met *P. berghei* geïnfecteerde muggen en daardoor malaria symptomen ontwikkelden. Klinische infecties met *P. berghei* zijn nooit gemeld.

De kans op verspreiding in het milieu van het ggo, indien deze toch in staat zou zijn om zich te ontwikkelen tot merozoïeten, is vergelijkbaar met de kans op verspreiding van de wildtype *P. falciparum*. In andere studies zijn meer dan 300 proefpersonen met wildtype *P. falciparum* geïnfecteerd onder vergelijkbare condities als de huidige klinische studie. Ook zijn er studies in meer dan 3000 proefpersonen gedaan met *P. falciparum* stammen. In al deze studies zijn geen infecties waargenomen in personen die niet deelnamen aan de studie.

Indien het ggo toch in staat is om het leverstadium te passeren en te ontwikkelen tot merozoïeten, dan kan het ggo zich op verschillende manieren verspreiden.

1. Bloedtransfusie of orgaandonatie

De kans op een malaria infectie als gevolg van een bloedtransfusie is afhankelijk van de dichtheid van de parasieten in het bloed en de hoeveelheid bloed dat overgebracht wordt. De verwachte dichtheid van parasieten in bloed is laag. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de parasiet in de proefpersoon zich in rode bloedcellen kan ontwikkelen tot merozoïeten, en vervolgens via bloedtransfusie in derden terecht komt en daarbij leidt tot ziekteverschijnselen. Als gevolg van orgaandonatie (bijvoorbeeld de lever) kan tijdens de studie mogelijke overdracht van het ggo plaatsvinden.

2. Prikincidenten

De kans op malaria infectie als gevolg van een prikincident is afhankelijk van de dichtheid van de parasieten in het bloed en de hoeveelheid bloed dat overgebracht wordt. De verwachte dichtheid van parasieten in bloed is laag. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de parasiet in de proefpersoon zich in rode bloedcellen kan ontwikkelen tot merozoïeten, vervolgens via een prikaccident, bijvoorbeeld na bloedafname uit de proefpersoon, in derden terecht komt en daarbij leidt tot ziekteverschijnselen.

3. Muggenbeet bij proefpersoon

Het is zeer onwaarschijnlijk dat een proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo kan verspreiden. De natuurlijke vector van *P. berghei* zijn *Anopheles durenti*, *Anopheles stephensi* en *Anopheles gambiae*, maar deze zijn onder natuurlijke condities niet aanwezig in Nederland. In Nederland is het aantal en de dichtheid van *A. plumbeus* muggen die de malariaparasiet *P. falciparum* zou kunnen verspreiden laag. Het is echter zeer onwaarschijnlijk dat *A. plumbeus* ook *P. berghei* kan verspreiden. De malariaparasiet *P. berghei* kan mogelijk wel verspreid worden door *A. atroparvus*, maar deze komt bijna niet voor in Nederland. In andere niet-*Anopheles* muggen kan *P. berghei* niet overleven, waardoor het ggo niet verspreid kan worden. In het onwaarschijnlijke geval dat er toch gametocyten in *A. atroparvus* terecht zouden komen moeten de gametocyten zich ontwikkelen tot sporozoïeten. Deze ontwikkeling is temperatuur afhankelijk en duurt ongeveer 14 dagen bij een temperatuur van 20°C en tot wel 30 dagen bij een temperatuur van 16°C. Onder laboratoriumcondities kunnen muggen tot vier weken leven, maar onder natuurlijke condities niet langer dan 1 tot 2 weken. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat zich in deze tijdperiode sporozoïeten ontwikkelen die door muggen naar anderen overgedragen kunnen worden.

Het is zeer onwaarschijnlijk dat de parasiet in de proefpersoon zich in rode bloedcellen kan ontwikkelen tot gametocyten, en vervolgens door muggen verspreid wordt, in derden terecht komt en daarbij leidt tot ziekteverschijnselen.

Overdracht van genetisch materiaal is nog nooit waargenomen tussen verschillende *Plasmodium* soorten of met genetisch materiaal van andere organismen. In *Plasmodium* zijn geen transposons of andere overdraagbare genetische elementen geïdentificeerd. Genetische overdracht kan alleen plaatsvinden tussen dezelfde *Plasmodium* soort bij fertilisatie van gametocyten van verschillende stammen of isolaten. Fertilisatie vindt alleen plaats in het darmkanaal van de mug. Het is onwaarschijnlijk dat er genetische overdracht plaatsvindt in mensen. In Nederland komt *P. berghei* niet voor in knaagdierpopulaties. Ook de vectoren *Anopheles durenti*, *Anopheles stephensi* en *Anopheles gambiae* zijn onder natuurlijke condities niet aanwezig in Nederland. Het is daarom uitgesloten dat er genetische overdracht kan plaatsvinden tussen het ggo en wildtype *P. berghei*. In de fase 2 studie worden de proefpersonen na de laatste injectie met het ggo blootgesteld aan wildtype *P. falciparum*. Ook hier is de kans op genetische overdracht echter verwaarloosbaar klein aangezien het onwaarschijnlijk is dat er genetische overdracht plaatsvindt in mensen.

5.5. Schatting van het risico van het ggo

Het ggo bestaat uit *P. berghei* met daarin een *P. falciparum* gen gekloneerd dat codeert voor het CS eiwit. Het CS eiwit zal naar verwachting geen invloed hebben op de persistentie, invasiviteit of gastheerbereik van het ggo in vergelijking met wildtype *P. berghei*. Het CS eiwit zal naar verwachting ook geen invloed hebben op het apathogene karakter van *P. berghei* voor mensen of de pathogeniteit voor dieren. Na infectie met het ggo in proefpersonen is het de verwachting dat het ggo, evenals wildtype *P. berghei*, zich niet verder kan ontwikkelen in rode bloedcellen. Indien het ggo toch in staat is om zich te ontwikkelen tot merozoïeten en gametocyten kunnen in het ergste geval dezelfde klinische verschijnselen ontstaan als een infectie met wildtype malariaparasiet. Er is een theoretische kans dat het ggo zich kan verspreiden via bloedtransfusie of orgaandonatie, incident met prikken van een naald, of als een proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo (gametocyten) opneemt.

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

Hoewel de kans onwaarschijnlijk is dat het ggo zich kan ontwikkelen tot merozoïeten en gametocyten, en daarmee in derden mogelijk schadelijke effecten kan veroorzaken, zijn additionele risicobeheersmaatregelen nodig. Alle proefpersonen worden gemonitord op aanwezigheid van asexuele bloedstadia van het ggo in het bloed.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

Zodra parasieten gedetecteerd worden zal er behandeld worden met anti-malaria medicijnen waardoor de parasieten gedood worden.

Alle proefpersonen die nog niet met anti-malaria medicijnen behandeld zijn, worden alsnog 28 dagen na de laatste toediening van het ggo of wildtype parasiet behandeld met anti-malaria medicijnen.

Daarbij worden proefpersonen uitgesloten van het doneren van bloed, bloedproducten of organen gedurende de studie, waardoor verspreiding via bloedtransfusie wordt uitgesloten. Ook worden proefpersonen uitgesloten indien ze een historie van malaria hebben, positieve serologie hebben voor *P. falciparum*, of eerder aan een malaria studie hebben deelgenomen. Daarbij mogen proefpersonen niet deelnemen aan de studie indien ze hypersensitief zijn of contra-indicaties hebben voor het gebruik van anti-malaria medicijnen. In geval van een prikincident zal met een PCR test onderzocht worden of er een infectie heeft plaatsgevonden. Als dat het geval is zal gestart worden met toediening van anti-malaria medicijnen.

Met inachtneming van de risicobeheermaatregelen wordt het algehele risico van deze klinische studie met genetisch gemodificeerde malariaparasieten verwaarloosbaar klein.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

6. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

In Bijlage II, onder D1 van de richtlijn 2001/18 wordt 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.

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

De waarschijnlijkheid dat het ggo persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein, omdat de insertie van het CS gen geen invloed zal hebben op groei en virulentie. De gastheerspecificiteit van het ggo is niet gewijzigd, aangezien het geïnserteerde gen hierin geen rol speelt. Het ggo zal evenals wildtype *P. berghei* apathogeen zijn voor mensen. De pathogeniteit voor dieren is onveranderd.

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 ggo is verwaarloosbaar klein, omdat de insertie van het CS gen niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat zelf selectieve voordelen heeft. Het ggo zal evenals wildtype *P. berghei* apathogeen zijn voor mensen. De pathogeniteit voor dieren is onveranderd.

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 ggo is verwaarloosbaar klein, omdat geïnserteerde gen hierop geen invloed heeft. Overdracht van genetisch materiaal is nog nooit waargenomen tussen verschillende *Plasmodium* soorten of met genetisch materiaal van andere organismen. In *Plasmodium* zijn geen transposons of andere overdraagbare genetische elementen geïdentificeerd.

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

Het optreden van milieueffecten op niet-doelwitorganismen bij toepassing van het ggo is onwaarschijnlijk, omdat het CS gen geen invloed heeft op de levenscyclus en pathogeniteit van het ggo. Indien het ggo toch in staat is om zich in rode bloedcellen in de proefpersoon te ontwikkelen, dan kan het ggo zich verspreiden via bloedtransfusie of orgaandonatie, incident met prikken van een naald, of als een proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo opneemt. Met inachtneming van de risicobeheermaatregelen is de kans verwaarloosbaar klein dat het ggo zich vanuit de proefpersoon kan verspreiden en dat er nadelige effecten optreden in derden of in dieren.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

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

Het optreden van effecten op menselijke gezondheid bij toepassing van het ggo is onwaarschijnlijk, omdat het CS gen geen invloed heeft op de levenscyclus en pathogeniteit van het ggo. Indien het ggo toch in staat is om zich in rode bloedcellen in de proefpersoon te ontwikkelen, dan kan het ggo zich verspreiden via bloedtransfusie of orgaandonatie, incident met prikken van een naald, of als een proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo opneemt. Met inachtneming van de risicobeheermaatregelen is de kans verwaarloosbaar klein dat het ggo zich vanuit de proefpersoon kan verspreiden en dat er nadelige effecten optreden in derden.

6. Mogelijke verandering in de staande medische praktijk

De waarschijnlijkheid van verandering in de staande medische praktijk effecten bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein, omdat het ggo zelf geen invloed heeft op de staande medische praktijk. Het ggo is evenals de wildtype *P. berghei* even gevoelig voor de antimalaria medicijnen chloroquine, mefloquine, atovaquone, artemisininine, en lumefantrine.

7. ADVIES

Op 18 januari 2016 heeft de COGEM over de aangevraagde werkzaamheden geadviseerd (CGM/160118-01). *P. berghei* is ziekteverwekkend voor knaagdiersoorten uit centraal Afrika, waaronder de Afrikaanse boomrat. Besmetting en overdracht van de parasiet vindt plaats door muggen van het geslacht *Anopheles*. Klinische infecties met *P. berghei* bij mensen zijn nog nooit gerapporteerd. Ook niet bij laboratorium-medewerkers die al jarenlang met de parasiet werken en regelmatig door met *P. berghei* geïnfecteerde muggen worden gestoken. De COGEM is van mening dat *P.berghei* hoogstwaarschijnlijk niet ziekteverwekkend is voor de mens. Het ggo brengt het CS gen uit *Plasmodium falciparum* tot expressie. Het CS eiwit wekt de afweerreactie tegen deze malariaparasiet op en zal naar verwachting geen invloed hebben op de pathogeniteit van het ggo. In het theoretische geval dat een proefpersoon een infectie met het ggo doormaakt, acht de COGEM de kans op verspreiding van de parasiet verwaarloosbaar klein. Gedurende de studie vindt monitoring van de proefpersonen plaats. Het ggo is gevoelig voor anti-malaria medicijnen. Verder komen de muggen die de parasiet mogelijk in het milieu kunnen verspreiden nauwelijks in Nederland voor.

Concluderend acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij de voorliggende aanvraag voor een klinische fase 1 en fase 2 studie met het ggo verwaarloosbaar klein.

8. ZIENSWIJZEN

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

1. M. Bos te Lelystad, ook namens stichting Ekopark te Lelystad en de Gentechnvrije Burgers, een Europees Consumentenplatform
2. E.A. van Nifferik te Swifterbant
3. T. Tromp te Lelystad, namens Stichting Ekopark
4. M. Lieve te Lelystad, namens Stichting Ekopark
5. T. Moody te Den Haag
6. J. Draaisma te Lelystad
7. K.M. Koldenhof te Echteld
8. A.J.W. Koldenhof te Lelystad
9. I.B. Robach te Echteld
10. H.C.A. Poleij te Lelystad, namens Stichting Ekopark
11. M. Amattaram te Lelystad
12. J.E. van de Worde te Lelystad
13. M.P. van Kammen te Lelystad
14. S.M. Hamar te Dronten
15. De la Brothaviere te Dronten
16. Thomas te Oegstgeest
17. L. Aerts te Lelystad
18. W. van Dort te Den Haag
19. Claudia te Lelystad
20. Alia te Lelystad
21. José te Lelystad
22. Bertine te Lelystad
23. Wilma te Lelystad
24. Loura te Lelystad
25. Hans te Lelystad
26. P.H. Goveia te Lelystad
27. I. Böppler te Lelystad
28. P. Vaessen te Lelystad
29. M. Out te Lelystad
30. J. Houben te Lelystad
31. A. Rosner te Lelystad
32. H. Mekkes te Dalen
33. D. Mekkes te Dalen
34. Swaans te Rotterdam
35. M. Weijters te Rotterdam
36. R. Koenders te Capelle
37. J. van Veen te Rotterdam
38. J.W. v/d Nat te Moerkapelle
39. M. Maarseveen te Rotterdam
40. D.J. Winkel te Schaaal
41. G.M. Zwijneburg te Honselersdijk
42. J. de Regt te Rotterdam
43. N. Leeflang
44. P. Meijer
45. H. Voordendag
46. S. v. Yperan
47. L. Neijndoeff te Rotterdam
48. P. v/d Haagen te Rotterdam

1. De indieners van de zienswijzen vinden dat deze proeven niet mogen worden uitgevoerd. Ze vragen zich af of de deelnemende mensen wel weten welk risico zij lopen en of zij weten dat het een gentech vaccin is? Daarnaast geven zij aan dat er

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

kans is op horizontale genoverdracht, aangezien door recombinatie nieuwe virale - en bacteriële ziekteverwekkers kunnen ontstaan. Zolang men niet weet wat genen onderling doen, ze werken namelijk samen, maar hoe is nog niet echt bekend, blijven dit volgens de indieners van de zienswijzen gevaarlijke experimenten met onzekere uitkomst. Daarbij wordt naar uitspraken van Richard Strohman gerefereerd.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/160118-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De kans op recombinatie met een wildtype malariaparasiet (horizontale genoverdracht) is volgens de COGEM verwaarloosbaar klein. De COGEM is van mening dat het ggo hoogstwaarschijnlijk niet pathogeen is voor mensen. In het theoretische geval dat een proefpersoon een infectie met het ggo door zou maken, acht de COGEM de kans dat de parasiet zich kan verspreiden verwaarloosbaar klein, omdat gedurende de studie een deugdelijke monitoring van de proefpersonen plaatsvindt en bij gebleken infectie de parasiet goed met geneesmiddelen te behandelen is.

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 indieners van de zienswijzen zijn van mening dat de kans dat malariamuggen ontsnappen aanwezig is en vragen zich af wat er gebeurt bij brand of andere calamiteit.

Reactie: Geïnfecteerde muggen zitten in een kooi die uitgerust is met onder andere twee muggennetten. Alle muggen worden geteld op het moment dat er mee gewerkt gaat worden en na afloop van de werkzaamheden. In het onwaarschijnlijke geval dat een mug ontsnapt uit de kooi worden noodmaatregelen (onder andere insecticide behandeling) getroffen om te voorkomen dat de ontsnapte mug de kamer kan verlaten. De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/160118-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

3. De indieners van de zienswijzen vragen zich af wat er gebeurt als de injectie niet werkt. Dan hebben de proefpersonen wel de kans malaria op te lopen als zij daaraan zijn blootgesteld via een malariamuggenbeet van een geïnfecteerde mug.

Reactie: Deze zienswijze over de werkzaamheid van de injectie is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. 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 voor- of nadelen 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).

4. De indieners van de zienswijzen stellen dat Nijmegen gentechvrij is verklaard en dat deze proeven niet uitgevoerd mogen worden.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

5. De indieners van de zienswijzen vinden dat de informatie op de vrijwilligerssite misleidend is, omdat niet wordt aangegeven dat het om een genetisch gemodificeerd vaccin gaat.

Reactie: Deze zienswijze over de informatie op een vrijwilligerssite is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. 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 15-010_000.bes.1.

6. De indieners van de zienswijzen vragen zich af waarom het COGEM advies nog niet is afgegeven.

Reactie: De COGEM adviseert over de voorgenomen werkzaamheden in de periode dat de ontwerpbeschikking ter inzage ligt. Op 18 januari 2016 heeft de COGEM over de aangevraagde werkzaamheden geadviseerd (CGM/160118-01), waarbij geconcludeerd is dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

7. De indieners van de zienswijzen wijzen op de mogelijke gevaren dat de gebruikte muizen kunnen ontsnappen in het milieu.

Reactie: De muizen die met het ggo geïnfecteerd zijn worden gehouden onder DM-II condities zoals beschreven in vergunning IG 97-018. De dierverblijven zijn dusdanig ontworpen dat de kans verwaarloosbaar klein is dat het ggo zich kan verspreiden in het milieu. De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/160118-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

8. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat gentechvrije vaccins en alternatieven de voorkeur hebben omdat er volgens hen weinig risico op horizontale genoverdracht is en door recombinatie meer gevaarlijke parasieten kunnen ontstaan evenals nieuwe virale - en bacteriële ziekteverwekkers. Daarbij wordt naar diverse fragmenten en uitspraken gerefereerd.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op alternatieve strategieën. 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 eventuele risico's van horizontale genoverdracht zijn behandeld in de reactie op de eerste zienswijze.

9. De indieners van de zienswijzen verwijzen naar diverse fragmenten waarin de juistheid en betrouwbaarheid van wetenschappelijke literatuur en gepubliceerde klinische studies in twijfel wordt getrokken.

Reactie: Deze zienswijze heeft geen betrekking op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

10. De indieners van de zienswijzen halen een beslissing op bezwaar aan van 9 december 2015 ten aanzien van GGO C/NL/09/01 en GGO C/NL/09/02, waarin Stichting Ekopark en De Gentechvrije Burgers niet meer als belanghebbend verklaard worden. Zij zouden niet meer naar de rechter kunnen gaan omdat de Actio Popularis is afgeschaft.

Reactie: Deze zienswijze heeft geen betrekking op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

11. De indieners van de zienswijzen vragen zich af waar het verslag van de hoorzitting is.

Reactie: Deze zienswijze heeft geen betrekking op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

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

9. OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Er zijn geen opmerkingen ontvangen.

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

10. CONCLUSIE

Het ggo bestaat uit *P. berghei* met daarin een *P. falciparum* gen gekloneerd dat codeert voor het CS eiwit. Het CS eiwit zal naar verwachting geen invloed hebben op het apathogene karakter van *P. berghei* voor mensen en de pathogeniteit voor dieren. Na infectie met het ggo in proefpersonen is het de verwachting dat het ggo, evenals wildtype *P. berghei* niet verder zal ontwikkelen in rode bloedcellen. Indien het ggo toch in staat is om zich te ontwikkelen tot merozoïeten en gametocyten kunnen in het ergste geval dezelfde klinische verschijnselen ontstaan als een infectie met wildtype malariaparasiet. Er is een theoretische kans dat het ggo zich kan verspreiden via bloedtransfusie of orgaandonatie, incident met prikken van een naald, of als de proefpersoon gestoken wordt door een mug die het ggo opneemt. Met inachtneming van de risicobeheermaatregelen is de kans verwaarloosbaar klein dat het ggo zich vanuit de proefpersoon kan verspreiden en dat er nadelige effecten optreden in derden of in dieren.

Op basis van het voorgaande is de Staatssecretaris van oordeel dat aan de aangevraagde werkzaamheden, als deze onder de voorwaarden zoals aangevraagd worden uitgevoerd, geen mogelijke effecten verbonden te 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.

Besluit

- I. *Aan de Stichting Katholieke Universiteit, Radboudumc, te Nijmegen, wordt vergunning verleend voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden 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 Nijmegen.*
- III. *De aanvraag met bijbehorende aanvulling maakt 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 15-010_000.bes.1.

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 Staatssecretaris: de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu;
 - c. Het Besluit ggo: het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - d. De Regeling ggo: de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - e. CS: circumsporozoïte eiwit
 - f. ggo: genetisch gemodificeerd organisme;
 - g. PCR: 'polymerase chain reaction';
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 eisen te voldoen.

Artikel 2. **Algemene voorschriften**

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

Artikel 3. **Bijzondere voorschriften**

1. Proefpersonen worden uitgesloten van het doneren van bloed, bloedproducten of organen gedurende de studie.
2. Proefpersonen worden uitgesloten indien ze een historie van malaria hebben, positieve serologie hebben voor *P. falciparum*, of eerder aan een malaria studie hebben deelgenomen.
3. Proefpersonen worden uitgesloten indien ze hypersensitief zijn of contra-indicaties hebben voor het gebruik van anti-malaria medicijnen.

4. In geval van een prikincident zal met de in de aanvraag beschreven PCR test onderzocht worden of er een infectie heeft plaatsgevonden. Als dat het geval is zal gestart worden met toediening van anti-malaria medicijnen.
5. Alle proefpersonen worden gedurende de studie frequent gemonitord waarbij telkens bloed wordt afgenomen. In al deze bloedmonsters wordt met de in de aanvraag beschreven PCR getest op de aanwezigheid van parasieten. Indien bloedmonsters positief testen voor parasieten, dan worden de proefpersonen behandeld met anti-malariamedicijnen.
6. Alle proefpersonen die nog niet met anti-malaria medicijnen behandeld zijn, worden alsnog behandeld met anti-malaria medicijnen 28 dagen na de laatste toediening van het ggo of wildtype *P. falciparum*.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

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 in overeenstemming met artikel 42 van de Regeling ggo aangetekend te zenden aan de Staatssecretaris.

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 van de werkzaamheden voor mens en milieu, 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>.

Artikel 6. Inwerkingtreding

1. Deze beschikking treedt in werking overeenkomstig artikel 20.3 van de Wet milieubeheer.

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.

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

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.

Ons kenmerk
IM-MV 15-010_000.bes.1.

01 februari 2016,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU,

namens deze,

de directeur Veiligheid en Risico's,



drs. ing. Peter Torbijn