



ontwerp beschikking

DGM/RB IM 09-001

Gelezen de aanvraag van de Stichting Catharina-Ziekenhuis, te Eindhoven, van 16-01-2009, kenmerk: 09-Loket gentherapie, en de aanvullende informatie van 03-02-2009, om een vergunning als bedoeld in artikel 23 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (Stb. 1993, 435),

De Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,

overwegende,

1. AANVRAAG¹

De aanvraag heeft betrekking op een fase 3 klinische studie waarin plasmide DNA wordt toegediend aan patiënten met kritische lidmaat ischemie (Critical Limb Ischemia, CLI). De werkzaamheden zijn voorgenomen plaats te vinden in de gemeente Eindhoven.

Het plasmide NV1FGF 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). NV1FGF zal in de kuit- en dijbeenspier van de patiënt geïnjecteerd worden. De cellen die het plasmide opgenomen hebben worden hierdoor genetisch gemodificeerd.

Het doel van de klinische studie is om CLI patiënten te behandelen door stimulatie van de bloedvatvorming nabij de wond in het been. CLI is een ziekte van de bloedvaten in de benen (of armen) waarbij een vernauwing van de bloedvaten optreedt. Hierdoor wordt de bloed- en zuurstofaanvoer naar de benen afgeremd waardoor slecht te genezen wonden ontstaan. Dit kan uiteindelijk leiden tot amputatie van het aangedane ledemaat. Een mogelijke manier om de aanmaak van nieuwe bloedvaten te stimuleren is door de aanwezigheid van de fibroblast groei factor (FGF), welke bloedvatvormende (angiogene) eigenschappen heeft. Het plasmide DNA dat geïnjecteerd wordt bevat het gen coderend voor FGF. In de getransfecteerde cellen kan op die manier FGF geproduceerd worden waardoor de bloedvatvorming gestimuleerd wordt. Door de expressie van FGF wordt beoogd om bloedvaten aan te maken rondom de CLI wond in het been, waarbij de verwachting is dat de wond geneest en amputatie voorkomen wordt.

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



2. BEOORDELINGSKADER

2.1. Wettelijk kader

Het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (hierna: het Besluit ggo) vormt het beoordelingskader voor aanvragen om een vergunning als bedoeld in artikel 23, 1^e lid van dit besluit, voor de introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen. In het Besluit ggo is de Richtlijn 2001/18/EG inzake “*de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn nr. 90/220/EEG*” (hierna: Richtlijn) geïmplementeerd. Op basis van het besluit moet een ieder die activiteiten wil gaan uitvoeren met genetisch gemodificeerde organismen (hierna: ggo's) die vallen onder introductie in het milieu vooraf een aanvraag indienen waarin een milieurisicoanalyse wordt uitgevoerd van de voorgestelde activiteiten. De uitkomst van de analyse van de mogelijke risico's voor mens en milieu is het toetsingscriterium voor het bevoegd gezag dat de aanvraag beoordeelt. 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.

2.2. De aanvraag en beoordeling

De aanvraag moet conform artikel 24, eerste lid Besluit ggo de informatie bevatten als bedoeld in bijlage III, in het bijzonder bijlage IIIA, bij de Richtlijn die nodig is om een milieurisicoanalyse uit te voeren. Daarnaast moet de aanvraag een milieurisicoanalyse bevatten overeenkomstig bijlage II bij de Richtlijn en de bijbehorende Richtsnoer (2002/623/EG). Bij de beoordeling van een aanvraag en de afgifte van een vergunning, kan de Minister advies vragen aan de Commissie Genetische Modificatie (hierna: COGEM) over de risico's voor mens en milieu die aan de voorgenomen handelingen met ggo's verbonden kunnen zijn. Na de milieurisicoanalyse kan de Minister bij grote mate van wetenschappelijke onzekerheid met betrekking tot de geïdentificeerde risico's, op basis van het voorzorgsbeginsel extra maatregelen aan de beschikking verbinden. Naarmate meer kennis is verkregen over het ggo en de toepassing van het ggo kan eventueel worden overgegaan tot het beperken van de inperkende voorschriften (het stap voor stap principe). De wijze waarop het voorzorgsbeginsel bij de uitvoering van de het Besluit ggo wordt gehanteerd, staat beschreven in de Mededeling van de Europese Commissie over het voorzorgsbeginsel (COM(2000) 1 definitief).

Een aantal van de bovengenoemde begrippen zijn van essentieel belang en behoeven voor een juist begrip een nadere toelichting.

2.3. De milieurisicoanalyse

Bij de milieurisicoanalyse moeten alle mogelijke schadelijke effecten van geïdentificeerde kenmerken van het ggo en het gebruik daarvan, worden vergeleken met die van het ongemodificeerde organisme waaruit het ggo is afgeleid en het gebruik daarvan in vergelijkbare situaties. De milieurisicoanalyse moet daarnaast per geval worden uitgevoerd, wat betekent dat de vereiste informatie kan verschillen afhankelijk van het type van het betrokken ggo, het voorgenomen gebruik ervan en de potentiële introductie in het milieu.

Een dergelijke milieurisicoanalyse is gebaseerd op een analyse en beschouwing van de eigenschappen van het genetisch gemodificeerde organisme en de wijze waarop het ggo wordt toegepast. Daarbij staan twee vragen centraal: 1. Zijn er redenen om aan te nemen dat het genetisch gemodificeerde organisme of zijn nakomelingen vanwege de genetische modificatie schadelijk zal zijn voor mens of milieu? 2. Kan het ingebrachte genetische materiaal van het genetisch gemodificeerde organisme worden overgedragen naar andere organismen, en zijn er redenen om aan te nemen dat die als een resultaat daarvan schadelijk zullen zijn voor mens of milieu?

Deze vragen zijn niet in hun algemeenheid te beantwoorden. Daarom is in de milieurisicoanalyse en de daarop volgende milieurisicobeoordeling een gedetailleerde structuur aangebracht op basis van Bijlage II van de Richtlijn. De gegevens waarop de milieurisicoanalyse is gebaseerd, staan vermeld in Bijlage IIIA van diezelfde richtlijn. De milieurisicoanalyse moet opheldering geven over de aard van de eventuele schadelijke effecten op mens of milieu die worden verwacht als gevolg van de voorgenomen handelingen en een aanduiding van de wijze waarop die effecten zouden kunnen optreden, in vergelijking tot het gehanteerde referentiekader. Hierbij worden zowel directe, indirecte, vertraagde en cumulatieve effecten in beschouwing genomen. Daarbij gaat het niet om het opstellen van een wetenschappelijke verhandeling, maar om een redelijke onderbouwing of bepaalde effecten kunnen optreden.

2.4. Stap voor stap principe

Overweging 24 van de Richtlijn stelt dat “de introductie van GGO's in het milieu stapsgewijs dient plaats te vinden”. Het stap voor stap principe is één van de invullingen van het voorzorgsbeginsel. Het stap voor stap principe is bedoeld om tijdens de ontwikkeling van ggo's om te kunnen gaan met (a) de mate van



onzekerheid die verbonden is aan de milieurisicoanalyse en (b) mogelijke onvoorziene effecten van het ggo. Tijdens het doorlopen van opeenvolgende stappen in het ontwikkelingsproces komt meer informatie beschikbaar en nemen de onzekerheden in de milieurisicoanalyse af. Onzekerheden kunnen leiden tot het verbinden van extra voorschriften aan de vergunning. Daarna kan bij afnemende onzekerheid en als de milieurisicoanalyse dit toelaat, het aantal voorschriften ter inperking van het risico verminderd worden.

2.5. Voorzorgsbeginsel

In het geval dat er onvoldoende wetenschappelijke zekerheid bestaat met betrekking tot de uitkomst van de milieurisicoanalyse en een worst case scenario conform het voorzichtigheidsbeginsel hiervoor geen oplossing biedt, kunnen op basis van het voorzorgsbeginsel extra maatregelen door de Minister worden opgelegd. Daarbij staat voorop dat de maatregelen proportioneel dienen te zijn ten opzichte van het risico dat is signaleerd en het gewenste veiligheidsniveau. Het voorzorgsbeginsel heeft in het kader van het Besluit ggo met name daar zijn functie waar onzekerheden worden aangetroffen die nieuw zijn in vergelijking met de maatschappelijk reeds geaccepteerde risico's. Indien het vermoeden bestaat dat er potentieel schadelijke effecten op kunnen treden die van de gangbare praktijk afwijken kan het voorzorgsbeginsel worden gehanteerd en de werkzaamheden (a) worden ingeperkt met passende aanvullende voorschriften òf (b) worden geweigerd.

3. PROCEDURE

De aanvraag is ontvangen d.d. 19-01-2009. De aanvraag en de aanvullende informatie zijn getoetst aan de vereisten zoals genoemd in artikel 24 van het Besluit ggo en voldoet daaraan.

De aanvraag is behandeld conform het bepaalde in de uniforme openbare voorbereidingsprocedure in afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer en artikel 24 van het Besluit ggo.

Tussen de ministeries betrokken bij de vergunningverlening van genetisch gemodificeerde organismen met betrekking tot risico's voor mens en milieu, het ministerie van VROM, LNV en VWS, zijn procedurele afspraken gemaakt over het tijdstip van advisering door de COGEM. Deze afspraken houden mede in dat advisering door de COGEM over de mogelijke risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden zal plaatsvinden op basis van de aanvraag en de door de Minister van VROM opgestelde ontwerpbesluit.

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

Conform Bijlage II van de Richtlijn moet bij de milieurisicoanalyse rekening gehouden worden met de relevante technische en wetenschappelijke details betreffende de informatievereisten zoals genoemd in Bijlage III en in het bijzonder Bijlage IIIA. Een samenvatting van deze gegevens van Bijlage IIIA, zoals die door de aanvrager in zijn aanvraag zijn aangeleverd, is hieronder weergegeven.

4.1. Het plasmide DNA

Het plasmide NV1FGF dat in deze studie wordt gebruikt is een recombinant DNA plasmide welke afgeleid is van het bacteriële plasmide pCOR. Het NV1FGF plasmide is een dubbelstrengs, covalent gesloten circulair DNA molecuul van 2420 basenparen. Het DNA molecuul bezit geen eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een genetisch gemodificeerd organisme (ggo). Het uitgangsplasmide pCOR bevat een 'Conditional Origin of Replication', dat afkomstig is van het *Escherichia coli* plasmide genaamd RK6. De RK6 origin van replicatie zorgt ervoor dat het plasmide alleen kan repliceren en gehandhaafd kan blijven in *Escherichia coli* bacteriën die het π gen van het RK6 plasmide bezitten. Het plasmide pCOR bevat ook een selecteerbare tRNA suppressor gen en een 'cer' fragment dat een rol speelt bij het scheiden van pCOR oligomeren.

4.2. Door de insertie gecodeerde genproduct (sp.FGF)

In het plasmide NV1FGF is een gen gekloneerd dat codeert voor een van nature voorkomende verkorte vorm van humaan fibroblast groei factor (FGF1). FGF1 heeft met name op endotheelcellen een bloedvatvormende (angiogene) werking. Het FGF gen in NV1FGF is voorzien van een secretie signaalpeptide (sp) van het humane fibroblast interferon signaalpeptide. Dit signaalpeptide zorgt ervoor dat het fusie-eiwit sp.FGF1 beter door de cel wordt uitgescheiden. Dit zal er uiteindelijk toe leiden dat in het omliggende weefsel bloedvaten gevormd kunnen worden.

4.3. De regulatoire virale sequenties (CMV promotor, SV40 polyA signaal)

Expressie van de sp.FGF1 staat onder controle van een *Cytomegalovirus* (CMV) promotor sequentie. Het *Cytomegalovirus* is een Herpesvirus. Infecties met deze virussen komen wereldwijd voor en vinden



voornamelijk via de orale en seksuele route plaats. Met uitzondering van mensen met een slecht werkend immuunsysteem zoals pasgeborenen en transplantatiepatiënten, verlopen infecties met CMV meestal zonder klinische symptomen. De humane CMV (hCMV) promoter sequentie in het plasmide NV1FGF is identiek aan de wild type hCMV promoter.

De sp.FGF1 expressie cassette bezit naast een hCMV promoter sequentie ook een SV40 polyA signaal sequentie. Het polyA signaal zorgt voor juiste verwerking van RNA transcript in de cel. De sequentie is afkomstig van het Simian Virus 40 (SV40). Dit is een Polyomavirus dat van nature apen infecteert. Humane infecties met SV40 zijn zeer zeldzaam.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het betreft hier een internationale studie waaraan in Nederland maximaal 490 patiënten zullen deelnemen. De einddatum van de studie is gepland op 30 december 2011. Onderhavige vergunningaanvraag heeft betrekking op de studie die plaats zal vinden in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven, in de gemeente Eindhoven. In deze fase III studie zullen patiënten met kritische lidmaat ischemie (CLI) behandeld worden met het plasmide NV1FGF om de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling te onderzoeken. Het plasmide NV1FGF is in eerdere klinische studies aan ruim 190 patiënten toegediend. Beoogd wordt dat NV1FGF de aanmaak van bloedvaten rondom de wond in het been zal stimuleren, waarbij de verwachting is dat de wond geneest en amputatie voorkomen wordt.

Het plasmide NV1FGF zal meerdere malen intramusculair in de kuit en dijbeen van CLI patiënten geïnjecteerd worden. Om de 2 weken vinden er telkens 4 injecties in de kuit en 4 injecties in het dijbeen plaats. In totaal zal er 4 maal toegediend worden, te weten op dag 1, dag 15+/-2, dag 29+/-2 en dag 43+/-2. Per toediening zal 4 mg plasmide DNA geïnjecteerd worden, verdeeld over 8 injecties van 0,5 mg. De totale dosis van de studie is 16 mg per patiënt. De patiënten mogen na toediening het ziekenhuis verlaten.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

De productie wordt uitgevoerd door Sanofi-Aventis Deutschland GmbH te Frankfurt, Duitsland en maakt derhalve geen onderdeel uit van de onderhavige vergunning. De batch wordt geproduceerd onder Good Manufacturing Practice condities (GMP). Daarbij zal tijdens de productie de batch onderhevig zijn aan diverse algemeen aanvaarde kwaliteitstesten om de zuiverheid van het product te waarborgen. De batch zal worden verworpen indien niet aan de gestelde eisen van de kwaliteitscontrole testen is voldaan. De aanvrager geeft in dat verband verder aan dat het plasmide NV1FGF vrij is van bacteriële verontreiniging.

Vervoer

Na productie worden de batches met het plasmide NV1FGF ingevoerd en vervolgens overgebracht naar het ziekenhuis waar de behandeling zal plaatsvinden.

Monsternamen en analyse

Monsternamen (bloed) en analyse maken deel uit van de onderhavige aanvraag en zal plaatsvinden in het ziekenhuis waar de behandeling plaatsvindt. Met de afgenomen bloedmonsters zullen hematologische en biochemische testen uitgevoerd worden.

Afval

Afval, zoals lege ampullen, injectiemateriaal en handschoenen, wordt afgevoerd en verwerkt conform de regels die gelden voor het afvoeren van biologisch en medisch materiaal.

4.6. Interactie met het milieu

Het plasmide NV1FGF is een DNA molecuul dat geen eigenschappen van een levend organisme of virus bezit. Het plasmide kan daardoor niet in of buiten de gastheer (de patiënt) repliceren of gehandhaafd blijven.

5 MILIEURISICOANALYSE

De milieurisicoanalyse 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 milieurisicoanalyse is gedetailleerd beschreven in het werkdocument "Milieurisicoanalyse behorend bij aanvraag IM 09-001". Het werkdocument is openbaar en wordt ter inzage gelegd bij de (ontwerp)beschikking.

Bij de milieurisicoanalyse van de onderhavige aanvraag zijn alle punten van bijlage III van de Richtlijn beschouwd. Alleen de voor de onderhavige aanvraag relevante aspecten zijn daarna in de beoordeling betrokken. De technisch-wetenschappelijke milieurisicoanalyse is onder verantwoordelijkheid van het



Ministerie van Volkshuisvesting Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer uitgevoerd. Bij de analyse van de mogelijke risico's is de methodiek gevolgd zoals beschreven in bijlage II van de Richtlijn en de bijbehorende Richtsnoer (2002/623/EG).

Hieronder is deze wetenschappelijk technische milieurisicoanalyse samengevat, waarbij alleen de voor de onderhavige aanvraag relevante aspecten zijn beschreven.

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

5.1. Algemeen

Het plasmide NV1FGF is een gesloten circulair DNA molecuul zonder eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een ggo. Toegevend plasmide DNA kan echter in lichaamscellen van de patiënt terechtkomen. Er wordt daarom vanuit gegaan dat de patiënt na toediening een aantal genetisch gemodificeerde cellen draagt. Deze cellen in de patiënt zijn op zichzelf, buiten de patiënt, niet levensvatbaar en zullen in het milieu niet overleven.

In deze genetisch gemodificeerde cellen is het echter theoretisch mogelijk dat het plasmide NV1FGF een interactie aangaat met aanwezige virussen of virale sequenties waardoor een genetisch gemodificeerd virus ontstaat dat in een actieve overdraagbare vorm in het milieu kan terechtkomen. Naakt plasmide DNA kan ook, wanneer het bijvoorbeeld tijdens de toediening in contact komt met bacteriën, worden opgenomen in bacteriën die daardoor genetisch gemodificeerd worden. Vanuit deze getransformeerde bacteriën kan bovendien overdracht plaatsvinden naar andere bacteriën. Een derde mogelijkheid tot het ontstaan van een ggo is dat het plasmide terecht komt in de kiembaan waardoor verticale transmissie kan optreden. Bovengenoemde drie situaties waarbij een ggo kan ontstaan dat voor verdere transmissie kan zorgen worden verder in de milieurisicoanalyse betrokken.

5.2. Virale transmissie

In het plasmide NV1FGF is een CMV promotor aanwezig afkomstig van de humane CMV virus. CMV is een herpesvirus en infectie met deze virussen vindt voornamelijk via de orale en seksuele route plaats, waardoor met name epitheelcellen geïnfecteerd zullen worden. Gezien de wijze van toediening is het waarschijnlijk dat het plasmide NV1FGF alleen aanwezig is in spiercellen rondom de injectieplaats. De kans dat een cel tegelijkertijd geïnfecteerd is met wild type CMV én het plasmide NV1FGF is daardoor zeer klein. In het geval dit toch optreedt, kan homologe recombinatie optreden tussen wild type CMV en de hCMV promotor sequentie in het plasmide. Aangezien de hCMV sequentie in het plasmide NV1FGF identiek is aan de wild type CMV promotor sequentie, zal dit resulteren in uitwisseling van de promotor sequenties waardoor het ontstane virus identiek zal zijn aan wild type CMV. Hierdoor kan gesteld worden dat de kans verwaarloosbaar klein is dat een cel tegelijkertijd geïnfecteerd is met wild type CMV en het plasmide NV1FGF, vervolgens recombineert en dat daardoor nieuwe genetisch gemodificeerde virussen ontstaan.

Het NV1FGF plasmide bezit een SV40 polyA signaal, waardoor homologe recombinatie op kan treden met een wild type SV40 indien een cel tegelijkertijd met het plasmide NV1FGF en SV40 geïnfecteerd is. SV40 is een Polyomavirus dat van nature apen infecteert. Humane infecties met SV40 zijn zeer zeldzaam. Aangezien SV40 in het algemeen niet voorkomt in mensen, is de kans op het optreden van homologe recombinatie tussen het plasmide DNA en SV40 en het ontstaan van nieuwe genetisch gemodificeerde virussen verwaarloosbaar klein.

Op grond van deze redeneringen kan gesteld worden dat de kans op het ontstaan en het in een actieve overdraagbare vorm in het milieu terechtkomen van recombinante virussen met veranderde eigenschappen ten opzichte van de wild type virussen door toepassing van het plasmide NV1FGF verwaarloosbaar klein is.

5.3. Bacteriële transmissie

In uitzonderlijke gevallen kan het plasmide NV1FGF, bijvoorbeeld op de huid, in contact komen met bacteriën. Opname van plasmide DNA door bacteriën is een inefficiënt proces. De kans dat het plasmide DNA in contact komt met bacteriën die vervolgens het plasmide opnemen is zeer klein. Indien bacteriën het plasmide hebben opgenomen is replicatie en handhaving van het plasmide alleen mogelijk in bepaalde soorten bacteriën. Het plasmide bezit namelijk een RK6 ori voor replicatie, waardoor alleen bacteriën die een op de RK6 ori werkzame 'transacting replication factor' (π) bezitten afkomstig van het RK6 plasmide in staat zijn om replicatie van het plasmide DNA te faciliteren. Het voorkomen van het RK6 plasmide is beperkt tot *E. coli* en nauw verwante stammen, waardoor replicatie alleen in deze bacteriën kan optreden. Darmflora is niet een waarschijnlijke gastheer voor het plasmide NV1FGF, aangezien de *E. coli* bacteriën in de darm niet het gen voor de 'transacting replication factor' (π) bezitten dat essentieel is voor replicatie van het plasmide. In het onwaarschijnlijke geval een bacterie naast een plasmide met een RK6 ori ook het NV1FGF plasmide bezit, zal dit leiden tot verlies van een van beide plasmiden, waardoor het NV1FGF plasmide niet meer in de bacterie gehandhaafd kan blijven.



De waarschijnlijkheid dat het plasmide DNA, nadat het in contact is gekomen met een bacterie, ook daadwerkelijk opgenomen wordt door een bacterie die tevens het plasmide kan handhaven en repliceren is daardoor verwaarloosbaar klein.

5.4. Kiembaantransmissie

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat transmissie van het plasmide DNA via de kiembaan (geslachtscellen) zal plaatsvinden. Het plasmide NV1FGF wordt in de kuit en dijbeen, intramusculair, van CLI patiënten geïnjecteerd. Uit gegevens van klinische studies waarbij het plasmide in spierweefsel van CLI patiënten geïnjecteerd is, blijkt dat de halfwaardetijd van NV1FGF in bloed ongeveer 6 minuten is. De kans dat intramusculair geïnjecteerd plasmide DNA de kiembaancellen kan bereiken en dat er vervolgens kiembaanoverdracht (verticale transmissie) optreedt is verwaarloosbaar klein. Bovendien is kiembaantransmissie van plasmide DNA bij soortgelijke toepassingen nooit eerder beschreven.

5.5. Schatting van het risico

Het plasmide NV1FGF is een DNA molecuul zonder 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 getransformeerde cellen zelf kunnen buiten de patiënt niet overleven. De kans dat het in het plasmide aanwezige genetisch materiaal in een overdraagbare vorm in het milieu terecht komt door interactie met een virus of bacterie, 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.

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

Aangezien de milieurisico's van de toepassing van NV1FGF verwaarloosbaar klein zijn, is het voorschrijven van risicobeheersingsmaatregelen uit oogpunt van milieuveiligheid niet noodzakelijk.

6 CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

In Bijlage II, onder D2 van de Richtlijn 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 risicoanalyse 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 plasmide NV1FGF persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein, omdat het plasmide DNA niet zal leiden tot het ontstaan van een ggo dat zelf persistente of invasieve eigenschappen heeft. De kans op transmissie van het plasmide 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 plasmide NV1FGF is verwaarloosbaar klein, omdat het plasmide 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 plasmide 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 plasmide NV1FGF is verwaarloosbaar klein, omdat het plasmide 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 plasmide via de kiembaan is verwaarloosbaar klein.

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

De waarschijnlijkheid van milieueffecten op doelwitorganismen bij toepassing van het plasmide NV1FGF is verwaarloosbaar klein, omdat het plasmide 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 patiënt die genetisch gemodificeerd worden door opname van het plasmide DNA zijn op zichzelf, buiten de patiënt, niet levensvatbaar en zullen niet in het milieu overleven. 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.

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 plasmide NV1FGF is verwaarloosbaar klein, omdat het plasmide 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 plasmide 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.

Het plasmide NV1FGF zal niet in de voeder/voedselketen opgenomen worden. Effecten op de voeder/voedselketen als gevolg van consumptie zijn dan ook niet aan de orde.

7. Mogelijke verandering in de staande medische praktijk

De waarschijnlijkheid van verandering in de staande medische praktijk effecten bij toepassing van het plasmide NV1FGF is verwaarloosbaar klein, omdat het plasmide 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.

7. ADVIES

Bij het opstellen van de ontwerpbeschikking is onder andere gebruik gemaakt van het algemene COGEM advies van 24 december 2004 (CGM/041223-02), waarin de COGEM adviseert over de risico's van naakt DNA bij toepassing in mensen en dieren. Op 29 juli 2008 heeft de COGEM een advies (CGM/080729-01) uitgebracht over een fase III klinische studie die identiek is aan de onderhavige aanvraag, maar die uitgevoerd wordt in de gemeente Rotterdam. In dit advies achtte de COGEM de risico's van deze klinische studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein. Op basis van het COGEM advies werd destijds geconcludeerd dat op grond van het advies er geen bezwaar bestond tegen het uitvoeren van de voor die aanvraag beschreven werkzaamheden.

Gezien het gegeven dat in de onderhavige aanvraag identieke werkzaamheden worden beschreven, zij het in een andere gemeente, is het voorgaande COGEM advies (CGM/080729-01) van toepassing.

8. CONCLUSIE

Het plasmide NV1FGF is een gesloten circulair DNA molecuul zonder eigenschappen van een levend organisme of virus en dat plasmide DNA als zodanig niet gezien kan worden als een ggo. Na toediening in de patiënt kan het plasmide DNA terechtkomen in lichaamscellen. Hierdoor draagt de patiënt een aantal genetisch gemodificeerde cellen. Deze cellen zijn buiten de patiënt niet levensvatbaar en zullen niet in het milieu overleven. In de genetisch gemodificeerde cellen is het theoretisch mogelijk dat het plasmide NV1FGF een interactie aangaat met aanwezige virussen of virale sequenties waardoor een genetisch gemodificeerd virus ontstaat. De kans hierop is echter verwaarloosbaar klein. Tevens is de kans verwaarloosbaar klein dat het plasmide NV1FGF 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 milieurisicoanalyse blijken 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 bepalingen van het Besluit ggo en de Richtlijn. 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, gelet op het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (Stb. 1993, 435) alsmede op de Wet milieubeheer (Stb. 1994, 80),

B E S L U I T:

- I Aan de Stichting Catharina-Ziekenhuis te Eindhoven een vergunning te verlenen als bedoeld in artikel 23 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (Stb. 1993, 435).
- II Aan de vergunning, waarvan de op 19-01-2009 ingediende vergunningaanvraag en de daarbij behorende stukken deel uitmaken, worden de hierna volgende voorschriften verbonden:

Artikel 1. Definities en begrippen

In deze vergunning wordt, voor zover van toepassing, verstaan onder:

- a. Besluit: Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (Stb. 1993, 435);
- b. COGEM: commissie genetische modificatie, ingesteld bij de Wet milieubeheer (Stb. 1994, 80);
- c. Minister: Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, p.a. Directie Risicobeleid, ic 655, Postbus 30945, 2500 GX Den Haag.

Artikel 2. Toegestane werkzaamheden

1. De onderhavige vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden met NV1FGF, in de gemeente Eindhoven.
2. Jaarlijks mogen werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid uitsluitend doorgang vinden:
 - a. nadat aan de Minister het verslag als bedoeld in Artikel 6, vierde lid, is gezonden; deze bepaling geldt niet voor de eerste keer dat werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid worden uitgevoerd;
 - b. voor zover die werkzaamheden zijn beschreven in de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in Artikel 4 en voorzover er minstens 15 dagen zijn verstreken nadat die beschrijving conform Artikel 4 aan de Minister is gezonden, of zodra de ontvangst van de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden schriftelijk is bevestigd.

Artikel 3. Algemene voorschriften

1. De vergunninghouder dient tijdens de uitvoering van de werkzaamheden als bedoeld in Artikel 2 zich te verzekeren van de volledige zeggenschap over de werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen. Daartoe dient voor aanvang van de werkzaamheden in het logboek, als bedoeld in Artikel 7, eerste lid, te worden vastgelegd op welke wijze de zeggenschap wordt gegarandeerd.
2. Medewerkers die uit hoofde van hun functie betrokken zijn bij de werkzaamheden, als bedoeld in Artikel 2 dienen op de hoogte te zijn van de bepalingen in deze vergunning en de invulling daarvan. Hiertoe dient een instructie te worden opgesteld die aan de bij de werkzaamheden betrokken personen ter beschikking wordt gesteld en bij het logboek, als bedoeld in Artikel 6, eerste lid, wordt gevoegd.
3. Voor het interne toezicht op de vergunning worden één of meer milieuveiligheidsfunctionarissen aangesteld die door de Minister van VROM zijn toegelaten. Deze functionarissen zijn deskundig met betrekking tot de werkzaamheden waarvoor deze vergunning is verleend.

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 aangetekend te zenden aan de Minister.
2. Voor het maken van een beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid, dient tenminste het bij deze vergunning gevoegde formulier 'beschrijving van voorgenomen werkzaamheden' volledig en naar waarheid te worden ingevuld, waarbij in ieder geval vermeld dient te worden op welke datum en op welke locatie de werkzaamheden van start gaan en hoeveel patiënten worden geïncludeerd.

Artikel 5. Voorschriften met betrekking tot controle

1. Iedere wijziging van gegevens met betrekking tot de vergunningaanvraag of de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden, moeten in het logboek worden opgenomen en onverwijld schriftelijk aan de Minister worden gemeld. Tot wijzigingen van gegevens behoren in ieder geval:



- wijziging (in de naamgeving) van de rechtspersoon zoals vermeld in de aanvraag,
 - wijziging van contactpersoon, of
 - wijziging van milieuveiligheidsfunctionaris
2. Gedurende het uitvoeren van de in Artikel 2, eerste lid, bedoelde werkzaamheden moet regelmatig en doelmatig op locatie gecontroleerd worden op afwijkingen ten opzichte van de gegevens in de onderliggende aanvraag. Deze afwijkingen dienen te worden genoteerd in een logboek, als bedoeld in Artikel 6, eerste lid.
 3. Afwijkingen van de werkzaamheden, zoals bedoeld in het tweede lid, die van invloed kunnen zijn op de risico's voor mens en milieu, dienen onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Minister gemeld te worden.
 4. Iedere onvoorziene omstandigheid die de werkzaamheden betreft zoals beschreven in Artikel 2, eerste lid, moet onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Minister worden gemeld.
 5. Bij een schriftelijke melding kan contact opgenomen worden met het RIVM/SEC/Bureau GGO, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven of via faxnummer 030-2744401.
Bij een telefonische melding als bedoeld in het derde en vierde lid, kan 24 uur per dag contact opgenomen worden met het Ministerie van VROM, 070-3832425. Tijdens kantooruren kan ook contact opgenomen worden met het RIVM/SEC/Bureau GGO, telefoonnummer 030-2742793.
 6. Bij een melding, als bedoeld in het derde en vierde lid, moeten aan de Minister onverwijld de gegevens zoals gevraagd in het bij de beschikking gevoegde meldingsformulier "Meldingsformulier onverwachte situaties" worden doorgegeven. Dit formulier is beschikbaar via de website <http://www.vrom.nl/ggo-vergunningverlening>.

Artikel 6. Voorschriften met betrekking tot verslaglegging

1. De vergunninghouder is verplicht van de voortgang van de werkzaamheden, als bedoeld in Artikel 2, eerste lid, doelmatig en frequent een logboek bij te houden.
2. In het logboek, als bedoeld in het eerste lid, moeten tenminste de gegevens zoals vermeld in de bij deze vergunning behorende bijlage 'inhoud logboek' worden bijgehouden.
3. De vergunninghouder is verplicht het logboek, als bedoeld in het eerste lid, ter beschikking te houden van toezichthoudende ambtenaren.
4. De vergunninghouder is verplicht jaarlijks een verslag van verrichte werkzaamheden, voor het eind van het kalenderjaar waarin die werkzaamheden hebben plaatsgevonden, aangetekend te zenden aan de Minister.
5. Voor het maken van het verslag van verrichte werkzaamheden, als bedoeld in het vierde lid, dient tenminste het bij deze vergunning gevoegde formulier 'verslag van verrichte werkzaamheden' volledig en naar waarheid te worden ingevuld.
6. De vergunninghouder is verplicht na voltooiing van de werkzaamheden die vallen onder de onderhavige vergunning voor introductie in het milieu voor het einde van het kalenderjaar een verslag in te dienen over de resultaten van de werkzaamheden. Hiertoe dient het rapportageformulier te worden gebruikt zoals dat is vastgelegd in de beschikking nr. 2003/701/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 29 september 2003 (PbEU L254).

Artikel 7. Nadere eisen

De vergunninghouder dient te voldoen aan de door de Minister te stellen nadere eisen als bedoeld in artikel 9.2.2.3 Wet milieubeheer, betreffende de voorschriften bedoeld in de voorgaande artikelen.

Den Haag, datum<<ONDERTEKENING_DATUM>>

De Minister van Volkshuisvesting,
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,
hier komt de handtekening

<<ONDERTEKENING_HANDTEKENING>>

en de naam van de ondertekenaar<<ONDERTEKENING_OFFICIELE_NAAM>>



BESCHRIJVING VAN VOORGENOMEN WERKZAAMHEDEN

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Nummer van de vergunning: IM 09-001
- 1.2. Het kalenderjaar waarvoor deze beschrijving van voorgenomen werkzaamheden geldt:
- 1.3. De datum waarop de eerste patiënt of proefpersoon behandeld zal worden (alleen van toepassing indien de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden betrekking heeft op het jaar van start van de studie):

2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN

- 2.1. Beschrijf het doel van de studie:
- 2.2. Geef een korte inhoudelijke beschrijving van de studie:
- 2.3. Geef een beschrijving van de te gebruikte batch van ggo(s) waarbij in ieder geval wordt vermeld:
 - een beschrijving van het/de ggo(s): de naam, aard van de vector, beschrijving van de modificaties:
 - de concentraties van de ggo(s):
 - aard van eventueel naast het/de ggo(s) aanwezige organismen of biologisch actieve stoffen:
 - de uit oogpunt van milieuveiligheid gestelde verwerpscriteria waaraan de batch voldoet:
- 2.4. Wat is de maximale dosis per toediening aan een patiënt of proefpersoon, en wat is de maximale cumulatieve dosis die aan een patiënt of proefpersoon in de studie toegediend wordt:
- 2.5. Beschrijf via welke toedieningsweg(en) het ggo aan de patiënt of proefpersoon wordt toegediend:
- 2.6. Vermeld het aantal patiënten of proefpersonen die reeds in de studie opgenomen zijn en vermeld het aantal patiënten of proefpersonen dat nog geïncubeerd zal worden in de studie:
- 2.7. Geef de volgende locatiegegevens, waaronder bezoekadressen en nummers van de ruimten, van:
 - de bewaarplaats(en) van de batch:
 - de bewaarplaats(en) van biologisch materiaal anders dan afval, afkomstig uit deze studie:
 - de plaats(en) waar de batch bereid wordt en waar handelingen worden uitgevoerd met biologisch (patiënten of proefpersonen) materiaal afkomstig uit deze studie:
 - de plaats waar het logboek kan worden ingezien:
- 2.8. Geef de locatie (bezoekadres) waar patiënten worden behandeld en gehospitaliseerd:
- 2.9. Beschrijf hoe gevolg wordt gegeven aan de bijzondere voorschriften bedoeld in Artikel 4 van de vergunning:
- 2.10. Beschrijf alle, uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu, te monitoren aspecten:

3. AFVALVERWERKING

- 3.1. Beschrijf de samenstelling van het verwachte afval:
- 3.2. Geef de locatie waar afval wordt opgeslagen voordat het wordt afgevoerd of vernietigd:
- 3.3. Beschrijf de wijze waarop het afval zal worden verwerkt:



INHOUD LOGBOEK

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Vermeld het nummer van de vergunning. IM 09-001

De volgende gegevens moeten in het logboek worden opgenomen:

2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN

- 2.1. De datum van verzending van de jaarlijkse beschrijving van voorgenomen werkzaamheden aan het bevoegd gezag, en de datum van ontvangst van een eventuele reactie van het bevoegd gezag
- 2.2. Voor iedere batch:
- de datum van ontvangst
 - een kopie van de kwaliteitsgegevens
 - de actuele plaats van opslag
- 2.3. Voor iedere geïncorporeerde patiënt of proefpersoon de resultaten van tests waaruit blijkt dat de patiënt voldoet aan de in de vergunning gestelde in- en exclusiecriteria
- 2.4. Voor iedere toediening aan een patiënt of proefpersoon een beschrijving van eventuele onvoorziene omstandigheden die zich bij de toediening en/of na de toediening hebben voorgedaan, waarbij in ieder geval de volgende gegevens opgenomen dienen te zijn:
- de naam en codering van patiënt of proefpersoon
 - de maatregelen die zijn genomen om de gevolgen voor mens en milieu te beperken
 - de datum waarop en de autoriteit aan wie melding is gedaan
 - indien geen melding is gedaan: de reden waarom melding achterwege is gebleven
- 2.5. Gegevens over hospitalisatie en beëindiging van deelname aan de studie van een patiënt of proefpersoon:
- de naam of codering van de patiënt of proefpersoon
 - datum en locatie van hospitalisatie
 - datum van ontslag of beëindiging van deelname aan de studie
 - de tests en de resultaten op grond waarvan besloten is tot ontslag
 - eventuele andere redenen voor beëindiging van de opname of deelname aan de studie

3. VERVOER

- 3.1. Vermeld de data waarop materiaal is vervoerd buiten de instelling waar de behandeling van de patiënten of proefpersonen plaatsvindt en vermeld daarbij de hoeveelheid materiaal, het verzendadres en de wijze van verpakken. Het voorgaande geldt voor het studiemateriaal dat aan de patiënten of proefpersonen wordt toegediend maar ook voor monsters die mogelijk ggo's kunnen bevatten.

4. AFVALVERWERKING

- 4.1. Voor alle afval dat ggo's bevat of kan bevatten, inclusief alle van een patiënt of proefpersoon afgenomen materiaal:
- de datum, de locatie en de manier van afvalverwerking
 - in geval van verbranding in een vuilverbrandingsinstallatie, voeg de schriftelijke bewijzen van vernietiging toe.



VERSLAG VAN VERRICHTE WERKZAAMHEDEN

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Nummer van de vergunning: IM 09-001
- 1.2. Jaar van verslaglegging:

2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN

- 2.1. Beschrijf de proefopzet:
- 2.2. Beschrijf het doel van de proef:
- 2.3. Geef de namen van de gebruikte ggo's en beschrijf kort de genetische modificatie:

3. RESULTATEN

- 3.1. Beschrijf de resultaten van de verrichte werkzaamheden:
- 3.2. Vermeld het aantal patiënten of proefpersonen dat
 - in de verslagperiode nieuw is geïncludeerd:
 - reeds eerder werd geïncludeerd, en dit jaar nog deelnam aan het onderzoek:
 - in de toekomst nog geïncludeerd kan worden:
- 3.3. Geef aan hoeveel patiënten dit jaar de studie hebben afgerond en hoeveel patiënten dit jaar met de studie vroegtijdig zijn gestopt waarbij aangegeven moet worden wat hiervan de reden is geweest:
- 3.4. Beschrijf de onverwachte neveneffecten geconstateerd bij het uitvoeren van specifieke testen:
- 3.5. Beschrijf waargenomen afwijkingen ten opzichte van de vooraf verwachte resultaten die van belang kunnen zijn voor de milieurisicobeoordeling:
- 3.6. Beschrijf indien van toepassing de resultaten van de uitgevoerde monitoring:
- 3.7. Beschrijf hoe gevolg is gegeven aan de bijzondere voorschriften bedoeld in Artikel 4 van de vergunning:
- 3.8. Geef aan welke waarnemingen, die van belang zijn voor de beschreven milieurisicobeoordeling, gedaan zijn in andere vergelijkbare (inter)nationale studies: