



beschikking

PorM/RB IM 10-003

Gelezen de aanvraag van het Academisch Ziekenhuis Leiden, te Leiden, van 04-03-2010, kenmerk:VGM_UIT10/175/GvW, 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 I klinische studie waarin plasmide DNA wordt toegediend aan patiënten met uitbehandeld en uitgezaaid huidmelanoom. De voorgenomen werkzaamheden zullen plaats vinden in de gemeente Leiden.

Het plasmide pDERMATT 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). Het plasmide zal op de huid worden aangebracht en vervolgens in de bovenste lagen van de huid getatoeëerd. Vervolgens kunnen huidcellen het DNA opnemen. De cellen die het plasmide opgenomen hebben worden hierdoor genetisch gemodificeerd.

Het doel van de klinische studie is om patiënten met melanoma te vaccineren om zodoende een melanoom specifieke afweer in het lichaam te versterken en nieuwe uitzaaiingen te voorkomen.

Huidtumorcellen hebben specifieke eiwitten, zoals MART-1, op het celoppervlak. Deze eiwitten kunnen door het afweersysteem herkend worden, maar de hiermee opgewekte immunreactie is echter vaak niet effectief genoeg om de tumoren te vernietigen. Het plasmide DNA dat geïnjecteerd wordt bevat de sequenties voor een gedeelte van het MART-1 eiwit en het niet-toxische deel van het tetanus toxine. In de getransformeerde cellen worden beide sequentie tot expressie gebracht waardoor een samengesteld eiwit gevormd wordt. Het tetanus toxine gedeelte in het fusie eiwit zorgt voor een extra stimulatie van het afweersysteem bij het opwekken van een immunreactie tegen het MART-1 eiwit. Hiermee wordt beoogd om de herkenning van de tumorcellen door het immuunsysteem te stimuleren. De verwachting is dat de melanomacellen vervolgens door het immuunsysteem vernietigd worden waardoor de tumor zal verdwijnen.

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



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 in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG*” (hierna: Richtlijn) geïmplementeerd. Op basis van het besluit moet een ieder die activiteiten wil gaan uitvoeren met 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, 2e 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 gesignaleerd 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 of (b) worden geweigerd.

3. PROCEDURE

De aanvraag is ontvangen d.d. 08-03-2010. De aanvraag is 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 afdeling 3.4 van de Wet uniforme openbare voorbereidingsprocedure Algemene wet bestuursrecht, de afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer en artikel 24 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 afspraak houdt 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 ontwerpbeschikking.

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 dat in deze studie wordt gebruikt bestaat uit naakt DNA, het plasmide pDERMATT. Dit plasmide is afgeleid van het bacteriële plasmide pVAX1. Het plasmide pDERMATT is een dubbelstrengs, covalent gesloten circulair DNA molecuul van 3771 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 plasmide pDERMATT bevat een pUC ori ('origin of replication') welke een Col E1-type ori is. De Col E1 ori zorgt ervoor dat het plasmide in bacteriën kan repliceren en gehandhaafd blijft, maar alleen in bacteriën van de familie *Enterobacteriaceae*.

4.2. Door de inserties gecodeerde genproducten (TTFC, MART-1, Kanamycine resistentie)

In het plasmide pDERMATT zijn genen gekloneerd die coderen voor een verkorte vorm van het tetanus toxine fragment C (TTFC) en het MART-1 epitoom. Het tetanus toxine fragment C van het tetanus toxine is afkomstig van *Clostridium tetani*. Het TTFC gedeelte is de receptorbindende subunit van het toxine dat zorgt voor opname van het toxine in het cytosol van neuronen. Het tetanus toxine fragment C bestaat uit twee domeinen. Domein-2 zorgt voor de ganglioside-binding en is verantwoordelijk voor de opname van het gehele toxine in neuronen. Domein-1 kan bijdragen aan celbinding mits de essentiële aminozuren uit domein-2 aanwezig zijn. De tetanus toxine fragment C sequentie in pDERMATT bevat alleen domein-1. De codonsequentie van het tetanus toxine fragment C is aangepast voor hoge expressie in eukaryotische cellen. Het tetanus toxine fragment C wordt gebruikt als eiwit voor stimulatie van T helper cellen die een versterkende rol spelen bij het opwekken van een immuunreactie tegen MART-1.

Het MART-1 epitoom in pDERMATT is een negen aminozuren lang peptide, afkomstig van het MART-1 eiwit dat specifiek voorkomt op het oppervlak van melanomacellen. Door de binding van het peptide aan receptoren op immuuncellen wordt een afweerreactie van het immuunsysteem opgewekt tegen het MART-1 eiwit.



Tevens is in het plasmide het gen gekloneerd dat codeert voor een eiwit dat zorgt voor resistentie tegen de antibiotica kanamycine en neomycine. Het betreft hier het *aph* (aminoglycoside-3'-O-phosphotransferase) gen dat afkomstig is uit *E. coli*. Het gen staat in het plasmide pDERMATT onder controle van de bacteriële *aph* promotor. Hierdoor kan expressie van het gen alleen plaatsvinden in bacteriën.

4.3. De regulatoire virale sequenties (CMV promotor)

Expressie van het tetanus toxine fragment C (TTFC) en het MART-1 epitoom 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. CMV heeft daarbij geen tropisme voor keratinocyten en komt derhalve niet in de huid voor. Met uitzondering van mensen met een slecht werkend immuunsysteem zoals pasgeborenen en transplantatiepatiënten, verlopen infecties met CMV meestal zonder klinische symptomen. De CMV promotor sequentie in het plasmide pDERMATT is identiek aan de wild type humane CMV promotor.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het betreft hier een studie waaraan in totaal 30 patiënten zullen deelnemen. Onderhavige vergunningaanvraag heeft betrekking op de studie die plaats zal vinden in het Academisch Ziekenhuis Leiden, in de gemeente Leiden. In deze fase I studie zullen patiënten met uitgezaaid huidmelanoom, die uitbehandeld zijn met traditionele behandelmethode, behandeld worden met pDERMATT. Het primaire doel hierbij is om de veiligheid en toxiciteit van de behandeling te onderzoeken. Beoogd wordt dat de vaccinatie een immuunrespons opwekt tegen melanoma waardoor de tumorcellen vernietigd worden. Het plasmide pDERMATT zal intradermaal in de epidermis en bovenlaag van de dermis toegediend worden via een tatoeage apparaat. Het 'DNA tattoo vaccinatie' apparaat bestaat uit een handset met een disposable naaldpatroon welke negen naalden heeft. Tijdens het tatoeëren wordt het plasmide via duizenden oppervlakkige gaatjes in de bovenste lagen van de huid geponst. De vaccinatie zal plaatsvinden op dag 0, 3 en 6, waarbij per toediening maximaal 4 mg plasmide DNA geïnjecteerd wordt. Vier weken na de eerste vaccinatie zal een boost vaccinatie worden gegeven met dezelfde dosis. De patiënten worden niet in het ziekenhuis opgenomen.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie en vervoer

De productie van het plasmide vindt plaats in het Nederlands Kanker Instituut (IM 08-003) en maakt geen onderdeel uit van de onderhavige vergunning. De batch wordt geproduceerd onder Good Manufacturing Practice (GMP) condities. Het plasmide DNA zal worden opgezuiverd middels filtratie en chromatografie, en vervolgens worden uitgevuld en gevriesdroogd. Tijdens de productie zal de batch onderhevig zijn aan diverse algemeen aanvaarde kwaliteitstesten om identiteit, zuiverheid en kwaliteit 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 de batch vrij is van bacteriële verontreiniging.

Monsternamen en analyse

Monsternamen (bloed en urine) en analyse maken deel uit van de onderhavige aanvraag en zullen plaatsvinden in het ziekenhuis waar de behandeling plaatsvindt. Na elke vaccinatie van behandelde patiënten worden bloed- en urinemonsters afgenomen en opgeslagen. Monsteranalyse zal alleen plaatsvinden voor detectie van het plasmide DNA.

Afval

Afval, zoals lege ampullen en injectiemateriaal, 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 pDERMATT 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 10-003". 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 pDERMATT is een gesloten circulair DNA molecuul zonder eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een GGO. Toegediend plasmide DNA kan echter in lichaamscellen van de patiënt terecht komen. 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 pDERMATT 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 terecht komen. 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 pDERMATT is een CMV promotor aanwezig afkomstig van het 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. Daarbij heeft CMV geen tropisme voor keratinocyten en komt derhalve niet in de huid voor. Gezien de wijze van toediening van het pDERMATT plasmide is het waarschijnlijk dat het plasmide alleen aanwezig is in de opperhuid rondom de toedieningsplaats, waarbij voornamelijk keratinocyten het plasmide zullen opnemen. De kans dat een cel tegelijkertijd geïnfecteerd is met wild type CMV én het plasmide pDERMATT is daardoor zeer klein. In het geval dit toch optreedt, kan homologe recombinatie optreden tussen wild type CMV en de CMV promotor sequentie in het plasmide. Aangezien de CMV sequentie in het plasmide pDERMATT identiek is aan de wild type hCMV promotor sequentie, zal dit resulteren in uitwisseling van de promotor sequenties waardoor het ontstane virus identiek zal zijn aan wild type hCMV. Hierdoor kan gesteld worden dat de kans verwaarloosbaar klein is dat een cel tegelijkertijd geïnfecteerd is met wild type CMV en het plasmide pDERMATT, vervolgens recombineert en dat daardoor nieuwe genetisch gemodificeerde virussen ontstaan.

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

5.3. Bacteriële transmissie

In uitzonderlijke gevallen kan het plasmide pDERMATT, bijvoorbeeld op de huid, in contact komen met bacteriën. Opname van plasmide DNA door bacteriën is een inefficiënt proces. Slechts een gering deel van de bacteriesoorten is van nature instaat (competent) om DNA op te nemen onder bepaalde condities. Genen in bacteriën die zorgen voor competentie komen vaak maar tijdelijk tot expressie en worden sterk gecontroleerd door milieu omstandigheden. 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 ColE1 ori voor replicatie, waardoor alleen bacteriën van de familie *Enterobacteriaceae* in staat zijn om replicatie van het plasmide DNA middels de ColE1 ori te faciliteren. Deze enterobacteria (darmbacteriën) komen normaal gesproken niet voor op de menselijke huid. In het onwaarschijnlijke geval het plasmide in contact komt met bacteriën uit de darm, dan levert de opname van het plasmide in afwezigheid van kanamycine geen enkel groeivoordeel op voor deze bacteriën en zal dit leiden tot verlies van het plasmide. Op grond van bovengenoemde argumenten, is de waarschijnlijkheid dat het plasmide DNA daadwerkelijk opgenomen wordt door een bacterie die tevens het plasmide kan handhaven en repliceren verwaarloosbaar klein.



Het kanamycine resistentie gen (*aph*) in het plasmide pDERMATT kan alleen tot expressie komen in bacteriën. De mogelijke gevolgen van overdracht van het kanamycine resistentie gen is niet aan de orde aangezien de kans dat het plasmide pDERMATT door bacteriën wordt opgenomen en gehandhaafd blijft verwaarloosbaar klein is.

5.4. Kiembaantransmissie

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat transmissie van het plasmide DNA via de kiembaan (geslachtscellen) zal plaatsvinden. Aangezien tijdens de DNA tatoeëring voornamelijk de opperhuid in aanraking komt met het plasmide is de kans op systemische verspreiding bijzonder klein. De kans dat het geïnjecteerd plasmide DNA de kiembaancellen kan bereiken en 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 D1 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 ontwerpbesluiting is onder andere gebruik gemaakt van het algemene COGEM advies van 23 december 2004 (CGM/041223-02), waarin de COGEM adviseert over de risico's van naakt DNA bij toepassing in mensen en dieren. Op 29 september 2008 heeft de COGEM een advies (CGM/080929-06) uitgebracht over een fase I klinische studie die identiek is aan de onderhavige aanvraag, maar die uitgevoerd wordt in de gemeente Amsterdam. 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/080929-06) van toepassing.

8. ZIENSWIJZEN NAAR AANLEIDING VAN DE KENNISGEVING VAN DE AANVRAAG EN DE ONTWERPBESCHIKKING

Zienswijzen ingebracht door 14 personen (zie bijlage 4):

1. De indieners van de zienswijzen vragen zich af wat de mogelijke gevaren kunnen zijn voor de patiënten die deel zullen nemen aan de proeven. De voornaamste vraag daarbij is hoe zeker het is dat er geen schadelijke effecten zullen optreden, afgezien van het feit of er wel enig voordeel voor de patiënten zal zijn. Daarbij refereert M. Bos naar documenten van de Amerikaanse FDA (Food & Drug Administration) over bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen.

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

Ten overvloedige kan vermeld worden dat het onderzoeksvoorstel door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) wordt getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO beoordeelt mogelijke risico's, eventuele



voordelen voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies. De patiënten zullen vrijwillig deelnemen aan het onderzoek, zijn volledig wilsbekwaam en zij worden conform de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) zorgvuldig geïnformeerd over de klinische studie. Dit houdt onder andere in voor deelname aan het onderzoek dat de schriftelijke toestemming van de proefpersoon vereist is.

2. De indieners van de zienswijzen maken zich ongerust over de term “verwaarloosbaar klein” die telkens maar terugkomt in de adviezen van de COGEM. Daarbij wordt onder andere verwezen naar een internet publicatie over mogelijke risico's van nucleïnezuren en een ‘blog’ artikel over een onbedoelde infectie van een onderzoekster met een genetisch gemodificeerd virus.

Reactie: Uit de milieurisicoanalyse van het plasmide pDERMATT, welke uit nucleïnezuren bestaat, blijkt niet dat het plasmide DNA zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM concludeert in haar advies (CGM/080929-06) dat de risico's van deze klinische studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie tot het besluit gekomen dat aan de aangevraagde werkzaamheden geen mogelijke effecten verbonden zijn die onaanvaardbaar zijn voor mens en milieu. Het aangehaalde ‘blog’ artikel is niet gericht op de milieurisicoanalyse van de voorgenomen werkzaamheden met het plasmide pDERMATT, maar heeft betrekking op werkzaamheden met virussen. Daarom wordt niet inhoudelijk hierop ingegaan.

3. De indieners van de zienswijzen vragen zich af of er in het onderzoek geen belangenverstremming ('Potential Conflict of Interest') aanwezig is. Hierbij wordt bedoeld op mogelijke financiële vergoeding aan onderzoekers of medisch personeel voor het aanmelding van proefpersonen.

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

4. De indieners van de zienswijzen verwijzen onder andere naar een fragment van een artikel uit de Volkskrant ("Gentherapie maakt slachtoffers") waarin de geneticus Inder Verma van het Salk Institute in La Jolla (Californië) naar aanleiding van de dood van een met een adenovirale vector behandelde patiënt in de Verenigde Staten oproept tot een herbezinning op het gebruik van adenovirussen als voertuig voor het inbrengen van nieuwe genen in het menselijk lichaam.

Reactie: Deze zienswijze en het geciteerde fragment zijn niet gericht tegen de milieurisicoanalyse van de voorgenomen werkzaamheden met het plasmide pDERMATT, maar heeft enkel betrekking op het welzijn en de gezondheid van de patiënten die deelnemen aan de studie of soortgelijke studies met adenovirale vectoren. Het plasmide pDERMATT is niet vergelijkbaar met adenovirale vectoren. De risico's voor de deelnemende patiënten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. Voor de verdere beantwoording van deze zienswijze wordt verwezen naar de beantwoording van de eerste zienswijze.

5. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat veel meer preventief te werk moet worden gegaan. Hierbij refereren ze aan het waarschuwen van mensen tegen gewolmaniseerd hout.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de vergunde werkzaamheden met het plasmide pDERMATT. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

9. CONCLUSIE

Het plasmide pDERMATT is een DNA molecuul zonder eigenschappen van een levend organisme of virus en kan als zodanig niet worden gezien als een GGO. Na toediening in de patiënt kan het plasmide DNA terecht komen 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 pDERMATT 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 pDERMATT 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 voorwaarden 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 het Academisch Ziekenhuis Leiden te Leiden 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 08-03-2010 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: de 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. Aangevraagde en toegestane werkzaamheden

1. De onderhavige vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden met het plasmide pDERMATT, in de gemeente Leiden.
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 een 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 vermeld in Artikel 6, 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 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 vermeld 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 voor 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 geïncubeerd.

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 milieuviligheidsfunctionaris
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, zoals bedoeld in het tweede lid, die van invloed kunnen zijn op de risico's voor mens en milieu van de werkzaamheden, dienen onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de 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 van de Europese Commissie 2003/701/EG.

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, 21-06-2010
de Minister van Volkhuysvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,
Voor deze,
de directeur-generaal Milieubeheer
o.l.,

de directeur Risicobeleid

drs. ing. Peter Torbijn



BESCHRIJVING VAN VOorgenomen WERKZAAMHEDEN

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

1. ALGEMENE GEGEVENS

- 1.1. Nummer van de vergunning: IM 10-003
- 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 10-003

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 geïnccludeerde 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 10-003
- 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 geïnccludeerd:
 - reeds eerder werd geïnccludeerd, en dit jaar nog deelnam aan het onderzoek:
 - in de toekomst nog geïnccludeerd 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:



NAMEN VAN DE 14 PERSONEN DIE ZIENSWIJZEN HEBBEN INGEDIEND

1. M. Bos te Lelystad, ook namens W. van Dort, Stichting VoMiGEN, en De Gentechvrije Burgers (European GMO-free Citizens)
2. E. van Steijn te Lelystad
3. J. van Hulst te Lelystad
4. S.J. Ludwig te Lelystad
5. A. de Harde te Lelystad
6. A. Dosjee te Lelystad
7. C.G.W. van der Maat te Lelystad
8. P.H. Goveia te Lelystad
9. E. Bijvoets te Lelystad
10. S. Oostra te Lelystad
11. J. Rense te Lelystad
12. P. Vaessen te Lelystad
13. H. Nieuwelink te Lelystad
14. J. Kiepe te Lelystad