

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

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

RIVM/VSP/Bureau GGO
Antonie van
Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.ggo-
vergunningverlening.nl

Contactpersoon
Bureau GGO

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

Uw kenmerk

Beschikking GGO IM-MV 16-011_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu (hierna: de Staatssecretaris) heeft op 2 november 2016 een aanvraag, gedateerd 28 oktober 2016, van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, te Utrecht ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 16-011.

1.2 Het gaat om een aanvraag om een vergunning voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden, als bedoeld in artikel 3.7, eerste lid, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (hierna: Besluit ggo). De aanvraag heeft betrekking op klinische studies waarin T-cellen van patiënten of gezonde donoren *ex vivo* genetisch gemodificeerd worden. Na genetische modificatie worden de T-cellen toegediend aan patiënten met hematologische of vaste tumoren, met als doel het opwekken van een afweerreactie tegen deze tumoren.

1.3 De T-cellen worden *ex vivo* getransduceerd met een retrovirale vector die is afgeleid van *Moloney murine leukemia virus* (MoMLV). De virale vector is door verwijdering van virale genen replicatiedeficiënt gemaakt, waardoor het virus zich in de cel niet kan vermenigvuldigen. De getransduceerde T-cellen, welke een gamma-delta T cel receptor ($\gamma\delta$ TCR) tot expressie brengen, worden aan de patiënten gegeven met de verwachting dat ze de hematologische of vaste tumorcellen kunnen herkennen en opruimen. Het doel van de klinische studies is om de veiligheid en werkzaamheid van de getransduceerde T-cellen te beoordelen om zodoende een nieuwe therapie tegen hematologische en vaste tumoren te ontwikkelen.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in de gemeente Utrecht.

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

2. BEOORDELINGSKADER

2.1 Een studie waarbij genterapie wordt toegepast in proefpersonen valt onder de doelbewuste introductie voor overige doeleinden.

Wettelijk kader

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

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

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

3. PROCEDURELE ASPECTEN

3.1 De aanvraag moet onder meer een milieurisicobeoordeling bevatten overeenkomstig bijlage II bij richtlijn nr. 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van richtlijn nr. 90/220/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 23 april 1990 (PbEU L 106) (hierna: richtlijn 2001/18), zoals aangevuld met daarop betrekking hebbende besluiten of aanbevelingen van de Raad van de Europese Unie of van de Europese Commissie. Zie ook de definitie van "milieurisicobeoordeling" in artikel 1.5 van het Besluit ggo.

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

3.3 De aanvraag is aangevuld. De aanvullingen zijn ontvangen op 21 maart 2017, op 27 maart 2017, op 14 juli 2017, op 17 juli 2017 en op 14 augustus 2017 en op 24 oktober 2017.

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

3.5 Een deel van de bijlagen bij de aanvraag is door de aanvrager als vertrouwelijk gekenmerkt. Op grond van Artikel 19.3 van de Wet milieubeheer heeft de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu ingestemd met het verzoek van de aanvrager om deze bijlagen vertrouwelijk te behandelen. Bij de aanvraag heeft de aanvrager al een openbare samenvatting van deze vertrouwelijke informatie geleverd waaruit de risicobeoordeling navolgbaar is.

3.6 Deze beschikking is voorbereid met toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer, en de paragrafen 3.2.1 en 3.2.2 van het Besluit ggo. De toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

bestuursrecht en afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer is in overeenstemming met artikel 9.2.2.3, vierde lid, van de Wet milieubeheer.

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

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

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

4.1. Het uitgangsgenoom (MoMLV)

Algemeen:

De virale vector die in deze studie wordt gebruikt is gebaseerd op MoMLV. Dit virus behoort tot de familie *Retroviridae* en het genus *gammaretrovirus*. Het wildtype MoMLV genoom bevat de sequenties coderend voor de genen *gag*, *pol* en *env*. Aan het uiteinde van het genoom bevinden zich aan weerszijden de *Long Terminal Repeats* (LTR), welke een rol spelen bij reverse transcriptie, integratie van het provirus in het genoom van de gastheer en regulatie van de synthese van het retrovirale RNA. Verder bevat het MoMLV genoom cis-acterende sequenties betrokken bij virale replicatie en genexpressie: de *primer binding site* (PBS), het *packaging signaal* (ψ), en een *polypurine tract* (PPT).

Het gastheerbereik van MoMLV is beperkt tot muizen. Infectie met MoMLV kan resulteren in leukemie. MoMLV wordt meestal verspreid via bloed van muizen, van moeder op nageslacht. Echter, transmissie via kiembaancellen kan ook voorkomen.

Infectie, replicatie en uitscheiding

In de genetisch gemodificeerde retrovirale vector is het merendeel van de MoMLV sequenties verwijderd om een replicatiedeficiënte retrovirale vector te produceren. Het virusdeeltje kan slechts éénmaal een cel infecteren, waardoor het effect uitdovend zal zijn. Door het gebruik van het RD114 envelop eiwit, afkomstig van *feline xenotropic type C retrovirus*, een kattenretrovirus, is het tropisme van de vector verbreed. RD114 gepseudotyperde retrovirale vectoren hebben een breed gastheerbereik en kunnen cellen van onder andere katten, honden, vleermuizen, konijnen, nertsen, apen en mensen infecteren.

4.2. De modificaties ($\gamma\delta$ TCR)

In de retrovirale vector is een gen gekloneerd dat codeert voor de transmembrane $\gamma\delta$ 2 T cel receptor kloon 5 ($\gamma\delta$ TCR). De $\gamma\delta$ TCR bestaat uit de humane TCR gamma keten, een T2A linker sequentie afkomstig van *Thomomys asynus* virus en een humane TCR delta keten. Voor de onderhavige aanvraag wordt de $\gamma\delta$ 2 TCR kloon 5, afkomstig van een gezonde donor, gebruikt. De $\gamma\delta$ TCR is een heterodimeer eiwit dat op het oppervlak van $\gamma\delta$ T cellen voorkomt. De $\gamma\delta$ TCR herkent een veranderde vorm van het eiwit BTN3A1 dat specifiek aanwezig is op het celoppervlak van tumorcellen, maar niet op het celoppervlak van gezonde cellen.

4.3. Het ggo (TEG001)

Constructie

Voor de constructie van het ggo is een niet-replicerende, recombinante retrovirale vector gebruikt welke gebaseerd is op MoMLV. De virale vector is ontworpen om het ontstaan van replicatiecompetent retrovirus (RCR) te voorkomen, doordat enkel het transgen, de leader sequentie inclusief cis-acterende sequentie benodigd voor packaging (i.e. ψ) en de sequenties benodigd voor integratie (i.e. de LTRs) op het plasmide voorkomen. De virale genen coderend voor de eiwitten benodigd voor packaging, reverse transcriptie en integratie zijn aanwezig in de packaging cellijnen.

De sequentie coderend voor de MoMLV *env* is verwijderd. Er is gebruik gemaakt van een heteroloog RD114 envelop eiwit afkomstig van *feline xenotropic type C retrovirus*. Met de virusdeeltjes zijn T-cellen van patiënten of gezonde donoren getransduceerd waarna het retrovirale vectorgenoom stabiel geïntegreerd is in het genomisch DNA van de T-cel.

Virulentie en stabiliteit

Het ggo bestaat uit *ex vivo* retroviraal getransduceerde T-cellen. De getransduceerde T-cellen kunnen gedurende lange tijd in patiënten aanwezig blijven en kunnen in de patiënt een afweerreactie opwekken tegen diverse tumoren.

De getransduceerde T-cellen kunnen vanuit de patiënt in het milieu terechtkomen en verspreiden naar derden via bloed of lymfe. Dit kan zich voordoen bij afname van bloed of bij verwondingen waarbij een open wond ontstaat. Echter, de T-cellen kunnen buiten het lichaam niet overleven.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Universitair Medisch Centrum Utrecht in de gemeente Utrecht. In totaal zullen maximaal 250 patiënten worden geïncubeerd. Verschillende klinische studies met het ggo om verschillende soorten tumoren te behandelen zullen worden uitgevoerd onder deze vergunningaanvraag.

In deze studies worden *ex vivo* retroviraal getransduceerde T-cellen (TEG001) toegediend aan patiënten. T-cellen van een gezonde donor of patiënt worden per batch getransduceerd met maximaal 3.0×10^9 transducerende eenheden. De patiënten krijgen maximaal 20 aparte doseringen van het ggo toegediend met een maximale cumulatieve dosis van 1.0×10^{12} levende TEG001 cellen per kg lichaamsgewicht. Het ggo bevindt zich in een infuuszak. De infuuszak met het ggo wordt vrijgegeven op de Cel Therapie Faciliteit van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en vervolgens getransporteerd naar de afdeling hematologie. Medisch personeel zal het ggo intraveneus toedienen waarbij de WIP richtlijn genterapie wordt gehanteerd. Het personeel dat de infuuszak met het ggo hanteert zal de kledingvoorschriften volgens de richtlijn voor celtherapie hanteren (i.e. dragen van een laboratoriumjas en handschoenen). De dosis, frequentie van toediening en behandelperiode voor patiënten kan variëren, echter er worden maximaal 20 infusies met maximaal cumulatief 1.0×10^{12} levende TEG001 cellen per kg lichaamsgewicht toegediend. De patiënten worden gehospitaliseerd vanwege medische redenen, niet uit oogpunt ter voorkoming van verspreiding van het ggo naar het milieu. Deelnemende patiënten en donoren zijn vrij van humaan immunodeficiëntievirus (HIV), humaan T-cel-lymfotroop virus (HTLV), Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Daarnaast worden behandelde patiënten uitgesloten van het doneren van bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

Productie van de retrovirale vector vindt buiten Nederland plaats. Transductie van de T-cellen vindt plaats in het UMCU onder ingeperkt gebruik (kennisgeving IG 15-260_IIk). Beiden maken geen deel uit van de onderhavige vergunning. Zowel productie van de retrovirale vector als transductie van de T-cellen vinden plaats volgens *Good Manufacturing Practices* (GMP).

De retrovirale transfervector wordt getransfecteerd in HEK 293T cellen (humane embryonale niercellijn). In deze cellen worden met behulp van helperplasmiden de genen coderend voor de gag-pol eiwitten van MoMLV benodigd voor het inpakken van het virale vectorgenoom, reverse transcriptie en integratie, alsmede het gen coderend voor het envelop eiwit van *vesicular stomatitis virus* tot expressie gebracht. Na transfectie worden door deze cellen VSV-G gepseudotyperde retrovirale partikels geproduceerd die het transgen, de leader sequentie en de LTRs bevatten. Deze VSV-G gepseudotyperde retrovirale partikels worden vervolgens gebruikt om 293Vec-

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

RD114 cellen (een van HEK 293T afgeleide cellijn) te transduceren. In de 293Vec-RD114 cellen zijn de genen coderend voor de structurele en functionele virale eiwitten (gag-pol) van MoMLV, alsmede het gen coderend voor het heterologe envelop eiwit van RD114 stabiel aanwezig. De getransduceerde 293Vec-RD114 cellen zullen vervolgens RD114-gepseudotypeerde retrovirale partikels produceren die het transgen, de leader sequentie en de LTRs bevatten. Deze partikels zullen gebruikt worden om T-cellen van patiënten of gezonde donoren te transduceren. De donoren en patiënten zijn vrij van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. De cellen die gebruikt worden voor productie van de virale vector zijn vrij van onder andere HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus, waardoor recombinatie met en complementatie van de virale vector zeer onwaarschijnlijk is. Zowel de cellen gebruikt voor virusproductie als de virusbatch worden voorafgaand aan vrijgifte getest op de aanwezigheid van RCR via een op celweek gebaseerde test. De virusbatch wordt daarnaast ook getest op onder andere identiteit, steriliteit en afwezigheid van mycoplasma en virale verontreinigingen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

T-cellen geïsoleerd uit de patiënt of een gezonde donor worden getransduceerd met de retrovirale vector en worden pas vrijgegeven voor infusie in de patiënt indien de identiteit bevestigd is. Het ggo wordt geanalyseerd op de aanwezigheid van andere celpopulaties naast de $\gamma\delta$ T-cellen. Er kunnen maximaal 10% andere celtypen, zoals alfa-beta T-cellen, voorkomen in het TEG001 eindproduct. Er zijn geen macrofagen of dendritische cellen aanwezig in het TEG001 eindproduct. De getransduceerde T-cellen worden daarnaast ook getest op onder andere viabiliteit, steriliteit en de afwezigheid van mycoplasma en endotoxines.

Vervoer

De virale vector wordt vanuit de productiefaciliteit naar het ziekenhuis vervoerd. Dit maakt geen deel uit van de onderhavige vergunning. De getransduceerde T-cellen worden vanuit de Cel Therapie Faciliteit van het ziekenhuis naar de afdeling hematologie vervoerd in een lekvrije, breukvaste container volgens ziekenhuis richtlijnen die voldoen aan de WIP richtlijn gentherapie.

Monstername en analyse

Na toediening van het ggo zal monsterafname van onder andere bloed, urine, beenmergbipten en tumorbipten plaatsvinden voor studie doeleinden en/of voor standaard patiëntenzorg. Monsterafname, transport van de monsters in het ziekenhuis, opslag en bewerking maken deel uit van de onderhavige vergunning en zullen plaatsvinden volgens reguliere ziekenhuisprocedures aangezien de monsters geen vrije retrovirale partikels bevatten en de getransduceerde T-cellen geen specifiek veiligheidsrisico vormen.

Afname van bloedmonsters zal plaatsvinden met een gesloten systeem. De monsters zullen onder andere worden getest op de aanwezigheid van TEG001, expressie van de TCR en het fenotype van de getransduceerde T-cellen.

Afval en besmet materiaal

Na verwerking en toediening van de getransduceerde T-cellen aan de patiënt zal het afval dat mogelijk ggo bevat (bijvoorbeeld de infuuszak) worden opgeslagen in luchtdichte en lekvrije containers voor besmet afval. Deze zullen worden afgevoerd als mogelijk besmet materiaal conform de WIP richtlijn gentherapie. Dit betekent dat de gesloten, lekvrije, luchtdichte afvalcontainers worden opgeslagen op het centrale afvalverzamelpunt van het ziekenhuis, alvorens ze ter verbranding worden aangeboden. De patiëntenkamer zal worden schoongemaakt volgens standaard ziekenhuisprocedures met een waterstofperoxide oplossing of een ander door het ziekenhuis goedgekeurd desinfectans. Materialen gebruikt voor monsterafname worden afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval.

4.6. Interactie met het milieu

De getransduceerde T-cellen kunnen buiten de gastheer (de patiënt) niet overleven. In de getransduceerde T-cellen is de retrovirale vector stabiel geïntegreerd.

5. MILIEURISICOBEOORDELING

De milieurisicobeoordeling is een technisch-wetenschappelijk werkproces waarbij de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu die verbonden zijn aan de werkzaamheden inzichtelijk worden gemaakt. Deze technisch-wetenschappelijke milieurisicobeoordeling is bij de aanvraag gevoegd.

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

5.1. Algemeen

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

5.2. Het ggo

Persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen

In de genetisch gemodificeerde retrovirale vector is het merendeel van de MoMLV sequenties verwijderd. Als gevolg van de deletie van deze sequenties is de retrovirale vector niet meer in staat om te repliceren in een geïnfecteerde cel. Het virusdeeltje kan dus slechts éénmaal een cel infecteren, waarna er geen replicatie plaatsvindt en waardoor eventuele verspreiding van het virus uiteindelijk zal uitdoven. Door het gebruik van het RD114 envelop eiwit is het tropisme van de vector verbreed. RD114 gepseudotyperde retrovirale vectoren hebben een breed gastheerbereik en kunnen cellen van onder andere katten, honden, vleermuizen, konijnen, nertsen, apen en mensen infecteren.

Replicatiecompetent retrovirus (RCR)

Tijdens de productie van de virale vector is er een theoretische kans aanwezig op het ontstaan van RCR. Voor de generatie van RCR zijn minimaal 2 aparte recombinatie gebeurtenissen nodig. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur voor het ontstaan van RCR met vergelijkbare retrovirale vectorsystemen.

Het is bovendien onwaarschijnlijk dat in de getransduceerde T-cellen recombinatie optreedt tussen de retrovirale vector en humane retrovirussen die mogelijk in de T-cellen aanwezig kunnen zijn, aangezien de mate van homologie tussen deze virussen beperkt is. Bovendien zijn de donoren en patiënten vrij van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties.

In theorie is er ook een mogelijkheid tot het ontstaan van RCR door recombinatie van de virale vector met humane endogene retrovirale (HERV) sequenties. HERV sequenties zijn aanwezig in het humane genoom. Voor recombinatie tussen de virale vector en HERV sequenties is de aanwezigheid van sequentie homologie noodzakelijk. De virale vector bevat slechts een gedeelte van het retrovirale genoom (de LTR's en leader sequentie), en dit heeft een lage sequentie homologie met HERV sequenties waardoor recombinatie onwaarschijnlijk is.

Tenslotte worden voorafgaand aan vrijgifte de virusbatch en de cellen gebruikt voor virusproductie getest op de aanwezigheid van RCR via een op celkweek gebaseerde test.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

De kans dat er daadwerkelijk een infectieus RCR aanwezig is in de virusbatch of de getransduceerde T-cellen is op grond van de bovenstaande overwegingen verwaarloosbaar klein.

Vrije virusdeeltjes

Na transductie van de T-cellen is er een kans aanwezig dat er nog vrije virusdeeltjes aanwezig zijn die in de patiënt terecht kunnen komen en andere cellen kunnen infecteren. De getransduceerde T-cellen worden echter pas na een kweekperiode van minimaal 7 dagen na de retrovirale transductie bij 37°C en 5 wasstappen aan de patiënt toegediend. Aangenomen dat de halfwaardetijd van het virus ongeveer 10 uur bedraagt bij 37°C en dat elke wasstap van de cellen het aantal aanwezige virusdeeltjes met een factor 20 reduceert, zorgt dit voor een reductie van de hoeveelheid vrije virusdeeltjes met een factor 3.7×10^{11} ten opzichte van het oorspronkelijke virale inoculum van 3.0×10^9 . De reductieratio bedraagt in dit geval 123 ($3.7 \times 10^{11} / 3.0 \times 10^9$). Dit betekent dat op het moment van infusie van de getransduceerde T-cellen aan de patiënt de kans verwaarloosbaar klein is dat er nog vrije infectieuze virusdeeltjes aanwezig zijn (CGM/090331-03). Het aantal wasstappen en aantal dagen in kweek kan desgewenst variëren, maar zal altijd voldoen aan de minimale reductieratio van 123. Derhalve is ook in geval van een alternatief kweek- en was-protocol de kans verwaarloosbaar klein dat op het moment van infusie van de getransduceerde T-cellen er nog een vrij, infectieus virusdeeltje aanwezig is van de oorspronkelijke hoeveelheid van maximaal 3.0×10^9 toegediende infectieuze virusdeeltjes.

Vanuit de patiënt kunnen er dus geen vrije virusdeeltjes terechtkomen in het milieu. Mocht dit toch gebeuren, dan kunnen de virusdeeltjes alleen overleven als ze via direct bloed-bloed contact worden overgedragen.

De kans dat derden geïnfecteerd worden met vrije infectieuze virusdeeltjes is verwaarloosbaar klein.

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

De retrovirale vector wordt gebruikt voor de *ex vivo* transductie (genetische modificatie) van humane T-cellen. De getransduceerde T-cellen, welke de $\gamma\delta$ TCR tot expressie brengen, binden een veranderde vorm van het BTN3A1 eiwit dat specifiek aanwezig is op tumorcellen. Hierdoor herkent het afweersysteem specifiek de tumorcellen en vernietigt deze cellen. De getransduceerde T-cellen welke de $\gamma\delta$ TCR tot expressie brengen kunnen zodoende een afweerreactie opwekken tegen diverse hematologische en vaste tumoren. Van de $\gamma\delta$ TCR is niet bekend dat het effecten heeft op de virusbiologie van MoMLV. Er is ook geen scenario denkbaar waarlangs een dergelijk effect zou kunnen optreden. De insertie zal dan ook geen invloed hebben op bijvoorbeeld het weefseltropisme en het gastheerbereik van de virale vector.

Na infectie van de T-cel zal de virale vector op een willekeurige plek in het gastheer genoom integreren. Hierdoor bestaat de kans op ontregeling van genen betrokken bij proliferatie waardoor T-cel tumoren kunnen ontstaan.

De verloren functies van de retrovirale vector kunnen in theorie gecompenseerd worden indien een retrovirus in dezelfde cel aanwezig is als de vector. De expressie-producten van het wildtype virus kunnen in dat geval gebruikt worden door de vector, wat de vector de mogelijkheid biedt te repliceren en andere cellen te infecteren. Hierdoor is er een theoretische kans op verspreiding naar derden.

5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect

Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur voor kwaadaardige transformatie van gammaretroviraal gemodificeerde volwassen T-cellen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

De getransduceerde T-cellen kunnen gedurende lange tijd (meerdere maanden) in patiënten aanwezig zijn. De getransduceerde T-cellen zullen zich niet anders gedragen dan andere T-cellen die een TCR op hun celoppervlak presenteren. De getransduceerde T-cellen kunnen vanuit de patiënt in het milieu terechtkomen via bloed of lymfe. Dit kan zich voordoen bij afname van bloed of bij verwondingen waarbij een open wond ontstaat. De getransduceerde T-cellen kunnen verspreid worden naar derden via accidentele injectie of contact met een open wond. De kans op nadelige effecten van getransduceerde T-cellen in het milieu is zeer klein omdat T-cellen buiten het lichaam niet kunnen overleven.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

Indien de getransduceerde T-cellen in een ander individu dan de patiënt terechtkomen, dan zullen deze cellen vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen. Behalve deze afweerreactie zijn hierbij geen bijwerkingen te verwachten. Indien de getransduceerde T-cellen in een immuungecompromitteerd persoon terechtkomen dan bestaat er een theoretische kans dat de getransduceerde T-cellen in deze persoon kunnen persisteren. In dit geval kunnen dezelfde effecten optreden als in de patiënt. Doordat de hoeveelheid getransduceerde T-cellen in derden vele malen kleiner zal zijn dan in patiënten, is de kans op negatieve effecten verkleind ten opzichte van de situatie in patiënten. Uit eerdere klinische studies waarbij de hoeveelheid $\gamma\delta$ T-cellen in individuen verhoogd is blijkt geen veiligheidsrisico. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de getransduceerde T-cellen en dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein.

De waarschijnlijkheid dat de verloren functies van de retrovirale vector gecompenseerd worden, indien een retrovirus in dezelfde cel aanwezig is als de retrovirale vector, is verwaarloosbaar klein. Ten eerste worden de retrovirale vector en de cellen gebruikt voor productie van de virale vector vooraf getest op de aanwezigheid van RCR. Ten tweede zijn de donoren en patiënten vrij van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Hierdoor is complementatie en/of recombinatie van de vector met deze virussen niet mogelijk. Daarbij is het onwaarschijnlijk dat recombinatie optreedt tussen de retrovirale vector en HERV sequenties die mogelijk in de T-cellen aanwezig kunnen zijn.

Geconcludeerd kan worden dat de waarschijnlijkheid van het optreden van mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu verwaarloosbaar klein is.

5.5. Schatting van het risico van het ggo

In de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat voor de behandeling van proefpersonen met het ggo de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Er zijn geen schadelijke effecten geïdentificeerd. Derhalve kan geconcludeerd worden dat met de introductie van het ggo de milieurisico's verwaarloosbaar klein zullen zijn.

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

In de aanvraag is opgenomen dat patiënten die behandeld zijn, worden uitgesloten van het doneren van bloed, bloedproducten en organen voor transplantatie, zodat introductie van de getransduceerde T-cellen in het milieu voorkomen wordt. Daarnaast worden alleen donoren en patiënten geïncubeerd die vrij zijn van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Aangezien de milieurisico's van de toepassing van het ggo verwaarloosbaar klein zijn, is het voorschrijven van additionele risicobeheersmaatregelen uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu niet noodzakelijk.

6. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

In Bijlage II, onder D1 van de richtlijn 2001/18 wordt een aantal punten opgesomd die, waar passend, dienen als basis voor de conclusies over de mogelijke milieueffecten van de voorgenomen introductie van de ggo's in het milieu. Voor de volledigheid van de risicobeoordeling worden al deze punten hieronder opgesomd voor de in deze vergunning aangevraagde werkzaamheden, met hun bijbehorende conclusies.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

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

De waarschijnlijkheid dat het ggo persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein, omdat de genetisch gemodificeerde cellen op zichzelf, buiten de patiënt, niet levensvatbaar zijn. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de getransduceerde T-cellen én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. De voor de vervaardiging gebruikte retrovirale vector is stabiel geïntegreerd in het cellulaire genoom en zal niet als vrij infectieus deeltje aanwezig zijn. Daarnaast is de kans dat RCR aanwezig is in de getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein. Het risico dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie 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 ggo is verwaarloosbaar klein. De genetisch gemodificeerde T-cellen zijn op zichzelf, buiten de patiënt, niet levensvatbaar en zullen in het milieu niet persisteren. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de getransduceerde T-cellen én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. De voor de vervaardiging gebruikte retrovirale vector is stabiel geïntegreerd in het cellulaire genoom en zal niet als vrij infectieus deeltje aanwezig zijn. Daarnaast is de kans dat RCR aanwezig is in de getransduceerde T-cellen en de waarschijnlijkheid dat de verloren functies van de geïnserteerde retrovirale vector gecompenseerd worden verwaarloosbaar klein. Derhalve zijn de risico's voor mens en milieu van het gebruikte ggo 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 voor de vervaardiging gebruikte retrovirale vector is stabiel geïntegreerd in het cellulaire genoom en zal niet als vrij deeltje aanwezig zijn. Daarnaast is de kans dat RCR aanwezig is in de getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein. De waarschijnlijkheid dat de verloren functies van de geïnserteerde retrovirale vector gecompenseerd worden indien een retrovirus in dezelfde cel aanwezig is als de vector is verwaarloosbaar klein. De kans dat transmissie van de retrovirale vector plaatsvindt en dat, als er transmissie plaatsvindt, daardoor mogelijke schadelijke effecten optreden, is verwaarloosbaar klein.

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

De waarschijnlijkheid van milieueffecten op niet-doelwitorganismen bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. De getransduceerde T-cellen kunnen gedurende lange tijd in patiënten aanwezig blijven en kunnen gedurende deze periode de γ TCR tot expressie brengen. De kans dat de getransduceerde T-cellen terechtkomen in het lichaam van een derde én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. In het zeer onwaarschijnlijke geval dat de

getransduceerde T-cellen in een ander individu dan de patiënt terechtkomen dan zullen deze cellen vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen.

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 de menselijke gezondheid bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de getransduceerde T-cellen én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. In het zeer onwaarschijnlijke geval dat de getransduceerde T-cellen in een ander individu dan de patiënt terechtkomen dan zullen deze cellen vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen.

6. Mogelijke verandering in de staande medische praktijk

De waarschijnlijkheid van verandering in de staande medische praktijk bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. Het doel van de studies is om een nieuwe therapie tegen hematologische en vaste tumoren te ontwikkelen. Hierdoor zal het arsenaal aan mogelijke behandelingen voor kankerpatiënten toenemen. Hier zijn geen nadelige gevolgen voor mens of milieu aan verbonden.

7. ADVIES

De COGEM heeft op 13 oktober 2017 advies (CGM/171013-02) uitgebracht over de onderhavige ontwerpbesikking, en heeft op 26 oktober een toelichting uitgebracht over dit advies (CGM/171026-01). De COGEM geeft aan dat de moleculaire karakterisatie van het ggo voldoende is. Mogelijke risico's die bij deze klinische studie kunnen optreden hebben vooral betrekking op de eventuele vorming en verspreiding van replicatiecompetent retrovirus (RCR), de aanwezigheid van vrije virusdeeltjes in het medische product en de eventuele verspreiding van de getransduceerde T-cellen in het milieu. De COGEM acht de testen om de aanwezigheid van RCR aan te tonen toereikend en is van mening dat de kans op de aanwezigheid van RCR in de virale vector verwaarloosbaar klein is. Door de kweek- en wasprocedures tijdens de productie van de getransduceerde T-cellen, worden eventueel aanwezige infectieuze virusdeeltjes zodanig verdund, dat er nauwelijks tot geen infectieuze virusdeeltjes in het medisch product zitten wanneer het aan de patiënt wordt toegediend. Indien de gg-T-cellen door een incident in derden terecht komen, acht de COGEM de kans op nadelige effecten verwaarloosbaar klein.

Wel adviseert de COGEM aan de aanvrager om patiënten die met TEG001 behandeld zijn af te laten zien van het geven van borstvoeding, aangezien zij niet kan uitsluiten dat overdracht van TEG001 door borstvoeding kan plaatsvinden. De aanvrager stelt dat patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven niet deelnemen aan een klinische studie met TEG001.

8. ZIENSWIJZEN

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

M. Bos te Lelystad, ook namens De Gentechnvrije Burgers, een Europees consumentenplatform en Stichting Ekopark te Lelystad.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

1. De indiener van de zienswijzen wijst er op dat opvallend veel aanvullingen nodig waren na vragen van Bureau GGO vanwege in eerste instantie een aantal te beknopte en foutief verstrekte gegevens.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

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

2. De indiener van de zienswijzen dringt er op aan geen toestemming te verlenen voor dit klinisch onderzoek met genterapeutica, te veel is te onzeker. Ze verwijst naar literatuur van F. Higashikawa en L. Chang, J.N. Kochenderfer en M. Kvaratskhelia en stelt dat gevaarlijke retrovirussen worden gebruikt.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft geadviseerd (CGM/171013-02 en CGM/171026-01) over de aanvraag. De conclusie hiervan is dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De mogelijke risico's, eventuele voordelen voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

3. De indiener van de zienswijzen wijst er op dat weer menselijke embryo's zijn gebruikt. Ze vindt het "als vaders en moeders hartverscheurend" dat de HEK293T cellijn afkomstig is van de nieren van een gezonde foetus. Ze vraagt zich af of toepassing van deze cellen niet een vorm van kannibalisme te noemen is en of er daardoor kans is op de ziekte van Creutzfeld-Jacob.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de risico's voor mens en milieu. Derhalve wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

4. De indiener van de zienswijzen stelt dat onzekerheden worden tentoongespreid. Ze refereert hierbij naar delen van de ontwerpbeschikking, een artikel uit de New York Times, eerdere zienswijzen op andere ontwerpbeschikkingen en refereert naar uitspraken van Richard Strohman en David Suzuki.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft geadviseerd (CGM/171013-02 en CGM/171026-01) over de aanvraag. De conclusie hiervan is dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De mogelijke risico's, eventuele voordelen voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

5. De indiener van de zienswijzen vindt dat mensen gewaarschuwd zouden moeten worden voor schadelijke stoffen die zich rondom ons bevinden, zoals geïmpregneerde wolmanzouten schuttingen, speeltoestellen, picknicktafels e.d. die Chroom VI en arseen bevatten, en tegen bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen en glyfosfaat.

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

6. De indiener van de zienswijzen is van mening dat mensen geholpen moeten worden. Maar er zijn ook alternatieve therapieën die kansrijk zijn en verder onderzocht moeten worden.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op alternatieve therapieën. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

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

7. De indiener van de zienswijzen verwijst naar een fragment van Philip van Lelyveld.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

8. De indiener van de zienswijzen wijst op het bedrog van wetenschappelijk medisch onderzoek. Ze refereert naar uitspraken van Marcia Angel, Richard Horton en Peter Rost.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

9. De indiener van de zienswijzen verwijst naar fragmenten uit de Trendanalyse biotechnologie 2016 en andere stukken van de COGEM betreffende een project m.b.t. de risicobeoordeling van gg-T-cellen. De indiener van de zienswijzen vraagt zich af hoe deze proef kan worden goedgekeurd als er zoveel risico's kunnen zijn en vindt het onvoorstelbaar dat de COGEM en de CCMO groen licht geven voor deze klinische studies.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft geadviseerd (CGM/171013-02 en CGM/171026-01) over de aanvraag. De conclusie hiervan is dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De mogelijke risico's, eventuele voordelen voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

10. De indiener van de zienswijzen wijst erop dat in de vakliteratuur meer dan 32.755 artikelen rondgaan die gebaseerd zijn op verkeerde cellen.

Reactie: Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan

11. De indiener van de zienswijzen verwijst naar stukken van onder andere RTL nieuws en een email van het Institute for Responsible Technology over het gebruik en de risico's van glyfosfaat en Roundup.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

9. OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Er zijn geen opmerkingen ontvangen.

10. CONCLUSIE

Het ggo dat aan de patiënten wordt toegediend bestaat uit T-cellen die getransduceerd zijn met een retrovirale vector, afgeleid van MoMLV, waarin de transmembrane $\gamma 9\delta 2$ T cel receptor kloon 5 ($\gamma\delta$ TCR) gekloneerd is. De virale vector is door verwijdering van virale genen replicatiedeficiënt gemaakt, waardoor het virus zich in de cel niet kan vermenigvuldigen. De kans dat tijdens de toediening van de getransduceerde T-cellen vrije retrovirale deeltjes of RCR aanwezig zijn is verwaarloosbaar klein. Tevens is de kans verwaarloosbaar klein dat de verloren functies van de geïnserteerde retrovirale vector gecompenseerd worden, waardoor recombinante virusdeeltjes ontstaan in de patiënt. De getransduceerde T-cellen welke de $\gamma\delta$ TCR tot expressie brengen kunnen in de patiënt een afweerreactie opwekken tegen diverse hematologische en vaste tumoren. Vanuit de patiënt kunnen de T-cellen alleen via bloed of lymfe in het milieu komen. Echter, buiten het lichaam kunnen de cellen niet overleven. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de getransduceerde T-cellen én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. Concluderend kan gesteld worden dat het risico voor mens en milieu bij toepassing van het ggo verwaarloosbaar klein is.

Op basis van het voorgaande is de Staatssecretaris van oordeel dat aan de aangevraagde werkzaamheden, als deze onder de voorwaarden zoals aangevraagd worden uitgevoerd, geen mogelijke effecten verbonden zijn die onaanvaardbaar zijn voor mens en milieu. De aanvraag voldoet daarmee aan de wettelijke vereisten. Er zijn op basis van artikel 9.2.2.3, tweede lid van de Wet milieubeheer dan ook geen redenen om de aangevraagde werkzaamheden te weigeren.

Naar aanleiding van deze overwegingen zal de vergunning worden verleend.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

Besluit

- I. Aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, te Utrecht, wordt vergunning verleend voor doelbewuste introductie voor overige doeleinden als bedoeld in artikel 3.2, eerste lid, van het Besluit ggo.
- II. De vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden in de gemeente Utrecht.
- III. De aanvraag met bijbehorende aanvullingen maakt deel uit van deze vergunning.
- IV. Aan de vergunning worden de navolgende voorschriften verbonden.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

Voorschriften

Artikel 1. Definities en begrippen

1. Op deze vergunning zijn de volgende definities van toepassing:
 - a. COGEM: de Commissie genetische modificatie, ingesteld bij artikel 2.26 van de Wet milieubeheer;
 - b. de Staatssecretaris: de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu;
 - c. Het Besluit ggo: het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - d. De Regeling ggo: de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - e. ggo: genetisch gemodificeerd organisme;
 - f. $\gamma\delta$ TCR: gamma-delta T cel receptor;
 - g. MoMLV: *Moloney murine leukemia virus*;
 - h. LTR: *Long Terminal Repeat*;
 - i. PBS: *primer binding site*;
 - j. ψ : *packaging signaal*;
 - k. PPT: *polypurine tract*;
 - l. RD114 envelop: envelop eiwit afkomstig van *feline xenotropic type C retrovirus*;
 - m. RCR: replicatiecompetent retrovirus;
 - n. TEG001: T cellen transgeen voor de $\gamma 9\delta 2$ TCR kloon 5
 - o. HIV: humaan immunodeficiëntievirus;
 - p. HTLV: humaan T-cel-lymfotroop virus;
 - q. GMP: Good Manufacturing Practices;
 - r. HERV: humaan endogeen retrovirus.
2. Voor het overige zijn de definities van het Besluit ggo en de Regeling ggo op deze vergunning van toepassing.
3. Bij ieder voorschrift van deze vergunning kunnen, met het oog op de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu, door de Staatssecretaris nadere eisen worden gesteld. De vergunninghouder dient aan de gestelde nadere eisen te voldoen.

Artikel 2. Algemene voorschriften

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

3. De medewerkers die worden betrokken bij de werkzaamheden, worden van de inhoud van deze vergunning in kennis gesteld voordat zij met de werkzaamheden aanvangen.

Artikel 3. Bijzondere voorschriften

1. Zowel de virusbatch als de cellen gebruikt voor virusproductie worden voorafgaand aan vrijgifte getest op de aanwezigheid van RCR via een op celweek gebaseerde test en worden alleen vrijgegeven indien geen RCR gedetecteerd is.
2. De patiënten en gezonde donoren zijn vrij van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties.
3. Er is een reductie van het aantal vrije vectordeeltjes gerealiseerd, die minimaal 123 maal hoger is dan de titer van het inoculum. Deze reductiefactor is berekend aan de hand van de titer van het virale inoculum, de kweektijd na transductie, de halfwaardetijd van het virus op basis van het toegepaste envelopeiwit en het aantal wasstappen en inactiverende stappen.
4. De patiënten die behandeld zijn worden uitgesloten van het doneren van bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie.

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1

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

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

Artikel 5. Voorschriften met betrekking tot controle

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

Artikel 6. Inwerkingtreding

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

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

De Staatssecretaris:

De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, p.a. Directie Veiligheid en Risico's,
Postbus 20901, 2500 EX, Den Haag.

Voor een melding:

Bij een schriftelijke melding kan contact opgenomen worden met het RIVM/VSP/Bureau GGO, RIVM/VSP/Bureau GGO, Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven of via (030) 274 4401.

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

08 november 2017,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU,

namens deze,

de directeur Veiligheid en Risico's,



drs. ing. Peter Torbijn

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

Ons kenmerk
IM-MV 16-011_000.bes.1