

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

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

RIVM/SEC/Bureau GGO  
Antonie van  
Leeuwenhoeklaan 9  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
<http://bggo.rivm.nl>

**Contactpersoon**  
Bureau GGO

T (030) 274 2793  
F (030) 274 4401  
[bggo@rivm.nl](mailto:bggo@rivm.nl)

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

**Uw kenmerk**

**Bijlage(n)**

## Beschikking IM 12-001

Gelezen de aanvraag van het Erasmus Universitair Medisch Centrum, te Rotterdam, van 23-12-2011, en de aanvullende informatie van 14-02-2012, van 20-03-2012, van 06-04-2012, van 19-06-2012, van 31-08-2012, van 10-09-2012 en van 19-09-2012, om een vergunning als bedoeld in artikel 23 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer,

**De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu,**

overwegende,

### 1. AANVRAAG<sup>1</sup>

De aanvraag heeft betrekking op een fase I klinische studie in gezonde proefpersonen, waarbij gebruik wordt gemaakt van virale vaccins die gebaseerd zijn op een vaccinstam van het pokkenvirus, *Modified Vaccinia Ankara* (MVA), waarin sequenties zijn ingebracht die coderen voor verschillende varianten van het hemagglutinine (HA) eiwit van het influenza A virus. De werkzaamheden zijn voorgenomen plaats te vinden in de gemeente Rotterdam.

Door vaccinatie met één van de recombinante MVA vaccins wordt de gekloneerde HA sequentie tot expressie gebracht waarmee wordt beoogd een specifieke afweerreactie in de gevaccineerde proefpersoon tot stand te brengen. Het GGO zal via de intramusculaire route worden toegediend waarna spiercellen worden geïnfecteerd en het HA eiwit tot expressie komt. De verwachting is dat het grootste gedeelte van het HA eiwit op de cel oppervlakte terecht komt waarna antilichamen tegen het HA eiwit kunnen worden gevormd en waardoor activering van afweercellen kan plaatsvinden.

Het algemene doel van de studie is de ontwikkeling van nieuwe influenza vaccins die gebruikt kunnen worden in geval van een influenza pandemie of als universele influenza vaccins die tegen verschillende influenza subtypen bescherming bieden. De fase I studie heeft primair als doel om de veiligheid in de proefpersoon van op MVA gebaseerde influenza vaccins te verifiëren. Voor een periode van 8 jaar zal 1 studie per jaar worden uitgevoerd met een maximum van 150 proefpersonen per studie,

---

<sup>1</sup>Voor definities van gebruikte begrippen zie artikel 1 van de vergunning.

verdeeld over twee groepen die dan wel met het GGO dan wel met een controle vector (niet gemodificeerd MVA) worden gevaccineerd. De aanvraag betreft de vaccinatie en het uitvoeren van laboratoriumtests van monsters afkomstig van deze proefpersonen.

## **2. BEOORDELINGSKADER**

### **2.1. Wettelijk kader**

Het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (hierna: het Besluit ggo) vormt het beoordelingskader voor aanvragen om een vergunning als bedoeld in artikel 23, 1<sup>e</sup> lid van dit besluit, voor de introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen. In het Besluit ggo is de Richtlijn 2001/18/EG inzake “*de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn nr. 90/220/EEG*” (hierna: Richtlijn) geïmplementeerd. Op basis van het besluit moet een ieder die activiteiten wil gaan uitvoeren met genetisch gemodificeerde organismen (hierna: ggo's) die vallen onder introductie in het milieu vooraf een aanvraag indienen waarin een milieurisicoanalyse wordt uitgevoerd van de voorgestelde activiteiten. De uitkomst van de analyse van de mogelijke risico's voor mens en milieu is het toetsingscriterium voor het bevoegd gezag dat de aanvraag beoordeelt. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid, Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

### **2.2. De aanvraag en beoordeling**

De aanvraag moet conform artikel 24, eerste lid Besluit ggo de informatie bevatten als bedoeld in bijlage III, in het bijzonder bijlage IIIA, bij de Richtlijn die nodig is om een milieurisicoanalyse uit te voeren. Daarnaast moet de aanvraag een milieurisicoanalyse bevatten overeenkomstig bijlage II bij de Richtlijn en de bijbehorende Richtsnoer (2002/623/EG). Bij de beoordeling van een aanvraag en de afgifte van een vergunning, kan de Staatssecretaris 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 Staatssecretaris 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

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

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.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

#### **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 Staatssecretaris 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. 30-12-2011. De aanvraag en de aanvullende informatie zijn getoetst aan de vereisten zoals genoemd in artikel 24 van het Besluit ggo en voldoen daaraan. Een deel van de aanvullende informatie van 31-08-2012 en van 19-09-2012 en de aanvullende informatie van 10-09-2012 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 informatie vertrouwelijk te behandelen. Op 31-08-2012 en 19-09-2012 heeft de aanvrager een openbare versie van deze vertrouwelijke informatie geleverd waaruit de risicoanalyse navolgbaar is.

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

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

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

De aanvrager heeft op 19-06-2012 aangegeven dat er in de ontwerpbeschikking onder 4.4 en in de milieurisicoanalyse onjuist staat vermeld dat de proefpersoon na vaccinatie tot ten minste 2 uur op de onderzoekseenheid zal verblijven. In het aanvraagformulier bij de aanvullende informatie van 14-02-2012, staat onder A4.7 vermeld dat de proefpersoon na vaccinatie tenminste 1 uur op de onderzoekseenheid zal verblijven voor monitoring. Deze onjuistheid is in de beschikking en in deel 1 van het milieurisicoanalyse document (Kenmerken van de in deze aanvraag gebruikte GGO's en hun introductie), aangepast. Deze aanpassing heeft verder geen gevolgen voor de milieurisicoanalyse of de uitkomst daarvan, aangezien vanuit het milieurisico oogpunt geen voorwaarden aan de duur van het verblijf van de proefpersonen in het ziekenhuis worden verbonden. De observatietermijn van 1 uur die door de aanvrager wordt gehanteerd ter observatie van de patiënten is een kenmerk van de aanvraag.

#### **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. Gastheerorganisme (MVA)**

###### *Algemeen:*

De virale vector die in studie wordt gebruikt is afgeleid van het vaccinia virus dat behoort tot de familie *Poxviridae*. Vaccinia virussen hebben een dubbelstrengs DNA genoom ter grootte van 192 kilobasen.

Door middel van meer dan 570 passages van het vaccinia virus in kippenembryo-fibroblastcellen (CEF) is in de jaren zeventig de MVA vector ontwikkeld. Het doel van de MVA stam was de ontwikkeling van een veilig vaccin voor vaccinatie tegen pokken. Met de vacciniastam MVA zijn ongeveer 120.000 mensen wereldwijd gevaccineerd tegen pokken zonder dat daarbij incidenten optraden.

Ten opzichte van het vaccinia virus bevat MVA een zestal goed gekarakteriseerde deleties van in totaal 31 kilobasen. Hierdoor is MVA sterk geattenuëerd en kan MVA beschouwd worden als een niet-pathogeen organisme; door de aard van de mutaties is het uitgesloten dat er terugmutatie optreedt naar een virulent fenotype. Uit dierexperimenteel en klinisch onderzoek is gebleken dat MVA zelfs in dieren en mensen met een onderdrukt immuunsysteem avirulent is. Mede op basis van deze en andere soortgelijke gegevens wordt MVA in een aantal landen binnen de Europese gemeenschap geclassificeerd als zijnde een organisme te hanteren op het niveau van biosafety level 1.

###### *Infectie, replicatie en uitscheiding*

Als gevolg van de deleties in het MVA genoom is het gastheerbereik zeer beperkt. MVA is in staat om in CEF cellen te repliceren. In zoogdiercellen is geen replicatie van

MVA mogelijk, met uitzondering van Baby Hamster Kidney (BHK-21) cellen. In deze BHK-21 cellen ontbreekt namelijk het benodigde antivirale gastheermechanisme (innate immuunrespons) die MVA morfogenese (de vorming van nieuwe MVA virusdeeltjes) blokkeert. Hoewel MVA in humane cellen niet kan repliceren, kunnen humane en andere zoogdiercellen wel door MVA geïnfecteerd worden. Ten gevolge van een infectie met MVA worden in zoogdiercellen zowel virale als in de virale vector ingebrachte genen tot expressie gebracht. Vaccinia virussen verspreiden zich in principe via direct lichaamscontact, maar verspreiding via aerosolen behoort ook tot de mogelijkheden. In aerosolen kunnen Vaccinia virussen, inclusief MVA onder optimale omstandigheden zeker 24 uur infectieus blijven, terwijl in besmette huidkorsten het virus veel langer kan overleven.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

#### **4.2. De insertie (één van de genen HA1 - HA16 van influenza A)**

Het in het GGO gekloneerde HA gen codeert voor het hemagglutinine eiwit en is afkomstig van één van de 16 influenza A subtypes H1 t/m H16. Deze HA subtypes worden gevonden in influenza virussen die afkomstig zijn van watervogels. De HA genen en de daardoor gecodeerde HA eiwitten zijn buiten de context van een influenza virus onschadelijk. De HA eiwitten zullen niet structureel dan wel functioneel onderdeel uitmaken van het gevormde MVA virus.

#### **4.3. Het ggo**

##### *Constructie*

Er zullen een aantal recombinante MVA virusvarianten worden geconstrueerd. Per recombinant MVA virus zal één individueel HA gen aanwezig zijn. Voor de constructie van het GGO (MVA met HA insertie) is MVA-F6-sfMR als uitgangsvector gebruikt. Deze MVA variant is verkregen door het serieel passeren van een klonaal isolaat van MVA (MVA-F6) onder serum-vrije condities. Vervaardiging van de recombinante MVA vectoren gebeurt door infectie van CEF cellen met MVA-F6-sfMR en transfectie van geïnfecteerde cellen met het plasmide pMKIIIred met daarin gekloneerd één van de subtypes van het HA gen en een marker gen. Door homologe recombinatie ontstaat een recombinante MVA vector met HA en marker gen insertie. Vervolgens vindt verdere zuivering van de recombinante MVA vectoren plaats door positieve selectie (op basis van marker-gen expressie), gevolgd door negatieve selectie op basis van CPE (cytopathogeen effect in de CEF cellen) zonder marker gen expressie. Deze tweede selectiestap betreft de selectie van recombinante MVA vectoren waarin het marker gen door homologe recombinatie verloren is geraakt. Het resulterende GGO bevat een synthetische psynII promotor, stuffer DNA en het desbetreffende structurele HA gen die aanwezig zijn tussen de flankerende regio's van deletie III van het MVA genoom. Transcriptie van HA staat onder controle van de psynII promotor die is ontworpen voor vroege en late expressie van genen onder de controle van het virale RNA polymerase complex. De promotor komt niet van nature in pokkenvirussen voor, maar kan uitsluitend expressie reguleren in pokkenvirus geïnfecteerde cellen onder controle van het virale RNA polymerase complex van pokkenvirussen. De synthetische promotor psynII heeft geen homologie met pokkenvirussen of andere virale sequenties. Het stuffer DNA omvat een Kozak sequentie die de translatie van het HA eiwit bevordert. De sequenties in het stuffer DNA zullen niet tot expressie komen.

##### *Virulentie*

De vector (MVA met HA insertie) is in staat om gastheercellen te infecteren. Als gevolg van de zes deleties in het genoom van MVA van in totaal 31 kilobasen kan MVA zich niet zelfstandig in humane cellen of cellijnen en de meeste andere (zoog)diercellen vermenigvuldigen. Alleen in CEF cellen en BHK-21 cellen kan MVA repliceren. Ten opzichte van wildtype vacciniavirus is MVA sterk geattenuëerd en MVA kan beschouwd worden als avirulent.

#### 4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Voor een periode van 8 jaar zal 1 studie per jaar worden uitgevoerd met een maximum van 150 proefpersonen per studie, verdeeld over twee groepen die met het GGO of met een controle vector (niet-gemodificeerd MVA) worden gevaccineerd. De studie zal worden uitgevoerd tussen 1 september 2012 en 1 september 2020.

De aanvraag betreft de vaccinatie en het uitvoeren van laboratoriumtests van monsters afkomstig van de gevaccineerde proefpersonen. Het vaccin wordt intramusculair toegediend in de deltoïd regio van de bovenarm via bolusinjectie. De proefpersonen zullen één, twee of drie injecties ontvangen (met tussenpozen van 3-4 weken) met een standaard dosis van  $10^8$  pfu (plaque forming units), of een 10 of 100 maal lagere dosis ( $10^7$  of  $10^6$  pfu). Toediening vindt plaats in de klinische trial unit, een ziekenhuiskamer waarin het behandelende personeel handschoenen en een speciale overjas over de normale medische kledij draagt. De injectieplaats wordt voor toediening twee maal afgenomen met 70% alcohol en het gebied rondom de injectieplaats wordt met chirurgische sheets afgedekt. Een injectiespuit wordt vanuit de injectieflacon gevuld waarna de toediening in de bovenarm plaatsvindt. Na toediening wordt de injectieplaats twee maal gedesinfecteerd met 70% alcohol, waardoor inactivatie van eventueel gelekt GGO plaatsvindt. De injectieplaats wordt 10 minuten na vaccinatie afgeplakt met een watervast verband om eventuele verspreiding van het vaccin door lekkage te voorkomen. Dit verband moet 24 uur bevestigd blijven. Proefpersonen worden niet gehospitaliseerd, maar zullen tot tenminste 1 uur na vaccinatie op de onderzoekseenheid verblijven.

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

Ons kenmerk  
IM 12-001/00.b.1

#### 4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

##### *Productie en vervoer*

De productie van de MVA vectoren met HA insertie wordt onder Good Manufacturing Practice (GMP) condities uitgevoerd door IDT in Dessau, Duitsland en maakt daarom geen onderdeel uit van de onderhavige aanvraag en beschikking.

De MVA vaccins met HA insertie worden opgekweekt in CEF cellen, die afkomstig zijn van specifiek pathogeen vrije kippeneieren (SPF: Specific Pathogen Free). Het genetische materiaal dat aanwezig is in CEF cellen kan geen interactie aangaan met de virale vector. Gedurende het productieproces vindt een uiteindelijke kwaliteitscontrole plaats op het eindproduct (de zogenaamde 'bulk drug substance'; BDS). Deze wordt o.a. getest op steriliteit, zuiverheid, potentie, influenza HA eiwit expressie, genetisch profiel (DNA fingerprint gebaseerd op zes primersets voor zes plaatsen van het MVA genoom), genetische stabiliteit en replicatiedeficiëntie. De genetische stabiliteit van het GGO wordt getest door 5 passages op CEF cellen uit te voeren en de laatste passage te testen op het genetische profiel van MVA en expressie van HA. De replicatiedeficiëntie van de MVA zaaivirus batch en de klinische batches zal worden getest in de Hela Block assay die als extra controle wordt uitgevoerd. De Hela Block assay geeft een bevestiging van het behoud van replicatiedeficiëntie van het recombinante virus en is gebaseerd op het feit dat in HeLa cellen (humane cellijn) MVA virus niet kan repliceren.

De batch zal worden afgewezen indien het GGO replicatiecompetent is geworden in de HeLa Block assay, of indien in meer dan 10% van de partikels in het MVA preparaat het recombinant gen niet kan worden aangetoond, of wanneer het GGO toxiciteit vertoont in voorafgaande toxiciteitsstudies in konijnen. Deze toxiciteitsstudies maken geen deel uit van de onderhavige aanvraag.

Na productie en kwaliteitscontrole wordt het vaccin van de producent naar de ziekenhuisapotheek van het Erasmus MC getransporteerd, alwaar het wordt opgeslagen voordat het in de klinische studie zal worden toegepast. Vervoer van het vaccin binnen het Erasmus MC vindt plaats volgens het bepaalde in bijlage 9 van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen.

### *Monstername en -analyse*

Monstername en -analyse maken deel uit van de onderhavige aanvraag en beschikking. Bloedmonsters worden afgenomen voor de vaccinatie en op zijn vroegst 1 uur na de vaccinatie. Deze monsters zullen voor opslag en analyse van klinisch-chemische en immuunparameters naar een laboratorium worden gebracht en als normale humane klinische bloedsamples worden behandeld. Het is zeer onwaarschijnlijk dat bloedmonsters die na vaccinatie worden genomen het GGO zullen bevatten.

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

### *Afval en besmet materiaal*

Al het materiaal dat in aanraking is geweest met het GGO, waaronder injectiespuit, naalden, lege ampullen, handschoenen, chirurgische sheets en doekjes die gebruikt zijn voor decontaminatie worden verzameld in een container voor biologisch afval en afgevoerd volgens bijlage 8 van de Regeling ggo. In geval van morsen worden contactoppervlakken gedesinfecteerd met 70% alcohol en na 10 minuten incubatie afgenomen. De speciale overjassen blijven achter in de klinische trial unit. Kleding die met het GGO in aanraking komt wordt gesteriliseerd of gedesinfecteerd met 70% alcohol, voordat deze wordt gewassen. Na afloop van de werkzaamheden worden alle werkoppervlakken gedesinfecteerd met 70% alcohol, worden de handschoenen verwijderd en de handen met handalcohol (tenminste 30% ethanol) gedesinfecteerd. Ook voor het verlaten van de unit worden de handen met handethanol gedesinfecteerd. Het watervaste verband dat de injectieplaats bedekt zal 24 uur na vaccinatie door de proefpersoon worden verwijderd. De verbanden worden in een plastic zak die kan worden verzegeld (sealbag) gedaan, besprenkeld met 70% alcohol en vervolgens wordt de gesloten sealbag door de proefpersoon bij het normale afval gegooid. De proefpersoon zal na het afnemen van de pleister de injectieplaats desinfecteren met 70% ethanol en na al deze handelingen de handen afnemen met 70% alcohol en vervolgens wassen.

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

### **4.6. Interactie met het milieu**

Het GGO dat in deze studie aan de proefpersonen toegediend wordt is gebaseerd op een MVA vector. Voor deze vector is aangetoond dat deze in humane cellen en de meeste zoogdiercellen niet kan repliceren. Complementatie door aanwezigheid van andere virussen is uiterst onwaarschijnlijk, waardoor ook op deze wijze geen replicatie kan optreden. Verspreiding in het milieu kan voornamelijk plaatsvinden ten gevolge van lekkage van de vector uit de injectieplaats kort nadat het GGO aan de proefpersonen is toegediend. Hierdoor kunnen derden blootgesteld worden aan het GGO en kan een infectie van derden niet worden uitgesloten. De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal echter vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheden die tijdens de behandeling aan de proefpersoon worden toegediend. Aangezien het GGO niet in staat is tot replicatie in humane cellen zal een eventuele infectie uitdoven.

### **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 12-001". Het werkdocument is openbaar en wordt ter inzage gelegd bij de (ontwerp)beschikking.

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

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

## **5.1. Algemeen**

De expressiecassette die in de MVA vector is opgenomen bevat coderende sequenties voor één van de genen HA1 t/m HA16 van influenza A. Het doel van de vector in de onderhavige aanvraag is om de veiligheid van MVA gebaseerde influenza vaccins te verifiëren en secundair wordt in deze fase I studie ook gekeken naar de immunogeniciteit in gezonde individuen. Hierbij wordt gekeken naar de inductie van virus-specifieke antilichamen en T-cellen. Op basis van eerdere resultaten uit preklinisch onderzoek in dieren en klinisch onderzoek in mensen met recombinante MVA vectoren kan afgeleid worden, dat de therapie zal leiden tot een tijdelijke aanwezigheid van het GGO in de proefpersoon.

In de milieurisicoanalyse wordt beoordeeld of en hoe derden blootgesteld kunnen worden aan de vector, die gebruikt is voor vervaardiging van het GGO, en of vervolgens infectie van derden op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als derden in aanraking komen met het GGO. Bij de beoordeling wordt uitgegaan van het feit dat de uitgangsvector MVA beschouwd kan worden als een niet-pathogeen virus.

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

## **5.2. Het GGO**

### *Persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen*

De vector MVA is ten opzichte van het vaccinia virus, waarvan het is afgeleid, sterk geattenuëerd. MVA kan zich ten gevolge van een groot aantal passages in kippenembryofibroblasten en zes grote deleties in het genoom niet zelfstandig in humane cellen of cellijnen en de meeste (zoog)diercellen of cellijnen vermenigvuldigen. De replicatiecompetentie van MVA is onderzocht in een groot aantal celtypen, en het virus blijkt alleen te kunnen repliceren in CEF cellen of daarvan afgeleide cellijnen (DF-1 cellen) en BHK-21 cellen. De zes deleties van in totaal 31 kb leiden niet tot een schadelijk effect, zoals verhoogde persistentie of invasiviteit, maar dragen er juist toe bij dat MVA avirulent is en een sterk verminderd gastheerbereik heeft. MVA heeft een historie van veilig gebruik in zowel klinische en vaccinatiestudies. De vaccinstam MVA is wereldwijd aan meer dan 120.000 personen toegediend voor pokkenvaccinatie zonder dat daarbij melding is gemaakt van ernstige complicaties of dat andere mensen of dieren geïnfecteerd zijn geraakt. (Recombinant) MVA is in klinische studies aan meer dan 3400 mensen toegediend zonder dat ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd. Ook in dieren zoals kippen, muizen en (al dan niet immuungecompromitteerde) makaken is MVA avirulent gebleken.

Er is geen reden is om te veronderstellen dat het HA genproduct een interactie heeft met de MVA virusbiologie. De vorming van met HA gepseudotypeerd MVA virus is niet mogelijk aangezien eiwitten die zijn geïntegreerd in het plasmamembraan zoals het HA eiwit niet specifiek zullen worden getarget of geïncorporeerd in de MVA partikels. In het uiterst onwaarschijnlijke geval dat het HA eiwit zou worden ingebouwd in het membraan van het MVA virus partikel, zal geen effect op het tropisme worden waargenomen, aangezien het tropisme van MVA al zeer breed is. Selectie van de verschillende HA subtypes is niet van invloed op de risicobeoordeling van de recombinante HA virus. De verschillende HA varianten hebben in de natuurlijke context een volkomen identieke functie, namelijk binding van het virus-partikel aan de gastheercel en membraan fusie van de virus membraan en de endosomale membraan.



Aangezien het HA eiwit niet zal worden geïncorporeerd in de MVA virale envelop en het, gezien de normale functie van het structurele HA eiwit, zeer onwaarschijnlijk is dat de additie van dit eiwit invloed zal hebben op de blokkade van morfogenese van MVA in humane en zoogdiercellen, is het gastheerbereik van het GGO ongewijzigd ten opzichte van het gastheerbereik van de uitgangsvector.

Het GGO kan humane cellen infecteren, maar door het replicatiedeficiënte karakter zal dit een uitdovend effect zijn. In een geïnfecteerde cel zal gedurende enige tijd synthese plaatsvinden van het in de vector aanwezige HA gen. Gegevens over de biodistributie na inoculatie van een hoge dosis MVA in al dan niet immuungesupprimeerde makaken laten zien dat virale genomen kunnen worden gedetecteerd in epitheliale cellen van de pharynx, perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC) en drainerende lymfeklieren tot twee weken na injectie. In het plasma werd tot maximaal 4 dagen na infectie alleen MVA DNA teruggevonden en geen levend virus. Na intramusculaire vaccinatie van proefpersonen met (recombinant) MVA konden geen viraal DNA en MVA virus op 1 uur en 8 dagen na vaccinatie in bloed of urine worden aangetoond. Het feit dat geen levend virus uit geïnfecteerde dieren of proefpersonen kon worden geïsoleerd toont aan dat geen MVA virus replicatie plaatsvindt en dat de infectie strikt zelflimiterend is (beperkt tot het geïnfecteerde dier of de geïnfecteerde proefpersoon). De kans op verdere verspreiding vanuit het bloed is hierdoor minimaal. Tevens is het hierdoor zeer onwaarschijnlijk dat bloedmonsters die na vaccinatie worden genomen het GGO zullen bevatten.

#### *Complementatie en recombinatie*

De verloren functies van MVA kunnen in theorie gecompenseerd worden indien het vaccinia virus in dezelfde cel aanwezig is als de vector. De expressieproducten van het wildtype virus kunnen in dat geval gebruikt worden door het GGO, wat het GGO de mogelijkheid biedt te repliceren. Ook zou in dit geval in theorie recombinatie tussen het GGO en het vaccinia virus kunnen optreden waarbij virussen kunnen ontstaan die in sequentie verschillen van de uitgangsvirussen. Het is echter zeer onwaarschijnlijk dat dergelijke gebeurtenissen zich zullen voordoen. Het vaccinia virus (koepokvirus) komt in Europa voornamelijk voor in Engeland. Het virus duikt sporadisch en seizoensgebonden op in koeien en katten. In West-Europa vormen knaagdieren een mogelijk reservoir. Co-infecties van MVA en koepokkenvirussen zijn uitsluitend bij *in vitro* studies beschreven en bij aanwezigheid van een hoog aantal virusdeeltjes van elk virus per cel. Infecties in de mens met het koepokkenvirus zijn de afgelopen 50 jaar slechts sporadisch beschreven (gemiddeld minder dan 1 persoon per jaar in Nederland). Hierdoor is het zeer onwaarschijnlijk dat mensen geïnfecteerd raken met zowel het vaccinia virus als de MVA vaccinstam en dat de vector met een wildtype vaccinia virus kan recombineren of gecompenseerd kan worden. De meeste humane infecties met koepokkenvirus gebeuren bovendien via het oog terwijl de MVA injectie in de bovenarm zal worden toegediend. Hierdoor zijn de potentiële infectieplaatsen fysiek gescheiden waardoor het virtueel onmogelijk wordt dat beide virussen dezelfde cel zullen infecteren. Het risico van co-infectie en dat hierdoor recombinatie van MVA met wildtype vaccinia virus optreedt, is verwaarloosbaar klein.

#### *Genoverdracht*

De waarschijnlijkheid van het optreden van incorporatie van het HA gen in wildtype influenza virussen door recombinatie of reassortment is verwaarloosbaar klein. Reassortment kan worden uitgesloten vanwege het feit dat uitsluitend de coderende regio van het HA gen in de MVA vector is geïncorporeerd. De niet-coderende regio's van HA zijn noodzakelijk voor het inpakken van het gen in een influenza partikel. Er zijn bovendien meerdere fysieke obstakels voor recombinatie en/of reassortment, aangezien injectie van MVA-HA in de bovenarm plaatsvindt en influenzavirussen zich in de luchtwegen bevinden en de RNAs van de MVA en influenza virussen zich respectievelijk in het cytoplasma en de kern van de cel zullen bevinden.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

### *Verticale transmissie*

Vaccinia virussen, waaronder MVA, zijn de enige DNA virussen die repliceren in het cytoplasma van de cel. Aangezien vaccinia virussen niet in de celkern terecht kunnen komen is integratie in het genoom uitgesloten. Het optreden van kiembaanoverdracht (verticale transmissie) ten gevolge van de vector is daardoor uiterst onwaarschijnlijk.

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

### **5.3. Mogelijk schadelijke effecten van het GGO en de evaluatie van de mogelijke gevolgen van deze effecten**

Het gekloneerde HA gen in de MVA-HA vector speelt een rol bij de virusbiologie van het influenza virus. De verschillende HA varianten hebben in de natuurlijke context een volkomen identieke functie, namelijk binding van het virus-partikel aan de gastheercel en membraan fusie van de virus membraan en de endosomale membraan. De HA genen en de daardoor gecodeerde HA eiwitten zijn buiten de context van een influenza virus onschadelijk. Expressie van één enkel individueel influenza gen kan geen ziekte veroorzaken die vergelijkbaar is met door influenza veroorzaakte ziekten. Expressie van de HA sequentie zal enkel kunnen leiden tot een immuunrespons tegen het specifieke HA eiwit. In eerdere klinische studies met DNA coderend voor HA van verschillende subtypes (H3, H5) als vaccin is aangetoond dat zowel DNA-H3 en DNA-H5 veilig, goed te verdragen en immunogeen zijn en niet leiden tot een schadelijk of ziekteverwekkend effect. In preklinische studies in muizen en makaken is vaccinatie van MVA met een HA insertie van influenza A veilig bevonden. Ook in kippen waarin MVA mogelijk kan repliceren, induceerde een hoge dosis van MVA geen schadelijke effecten. Indien andere dieren geïnfecteerd raken, kan geen virus replicatie optreden, afgezien van het theoretische risico dat virus replicatie in hamsters zou kunnen optreden, vanwege het feit dat MVA kan repliceren in BHK-21 cellen. Een tweede goed gekarakteriseerde cellijn van hamster-oorsprong Chinese Hamster Ovary cells (CHO) is echter niet ontvankelijk voor MVA. MVA repliceert dus in slechts 1 van de 2 hamster-afgeleide cellijnen en dan ook nog eens in de cellijn met verzwakt innate immuunsysteem. Het is dus hoogst onwaarschijnlijk dat MVA repliceert in hamsters die immuuncompetent zijn. Aangezien zelfs in de meest vatbare gastheer, kippen, infectie met een relatief hoge dosis MVA geen pathogeen effect is het echter zeer onwaarschijnlijk dat MVA in hamsters pathogeen zal zijn. Indien een dier via een wond in huid geïnfecteerd zou raken kan een soortgelijke locale reactie zoals beschreven voor mensen optreden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er geen scenario's te bedenken zijn waarbij het GGO een schadelijk effect zal hebben.

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

### **5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect**

De kans op verspreiding van de MVA vaccinvector is het grootst als kort na de vaccinatie, het vaccin zou kunnen lekken uit de injectieplaats. Bij een intramusculaire toediening is de kans op lekkage van het vaccin uit de injectieplaats echter minimaal. De dosis waaraan een derde wordt blootgesteld zal hierdoor en als gevolg van het replicatiedeficiënte karakter van de vector in de mens laag zijn in vergelijking met de dosis die aan de proefpersoon toegediend. Infectie van derden of dieren kan bovendien uitsluitend optreden via wondjes in de huid. Als het virus met de intacte huid in aanraking komt kan geen infectie optreden. De MVA vector is in staat andere cellen te infecteren, dit effect is echter uitdovend aangezien de vector zich in humane cellen en de meeste zoogdiercellen niet kan vermenigvuldigen. Zelfs in de meest vatbare gastheer, kippen, waarin MVA mogelijk kan repliceren, induceerde een hoge dosis van MVA met HA insertie geen schadelijke effecten. De waarschijnlijkheid dat een derde of een dier geïnfecteerd raakt met het vaccin en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, is verwaarloosbaar klein.

### **5.5. Schatting van het risico van het GGO**

In de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat voor de gebruikte MVA vector als voor de hierin gekloneerde HA sequenties de risico's voor mens en milieu

verwaarloosbaar klein zijn. De kans op verspreiding van het GGO in het milieu is het grootst bij lekkage van het GGO uit de injectieplaats kort na de toediening aan de proefpersoon. Ten gevolge hiervan kunnen derden mogelijk aan het GGO worden blootgesteld en kan zelfs infectie van derden niet op voorhand worden uitgesloten. De schadelijke effecten die dien ten gevolge kunnen optreden zullen echter ook dan verwaarloosbaar klein zijn.

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

#### **5.6. Maatregelen voor risicobeheer**

De aanvrager geeft aan dat de injectieplaats na toediening van de vector gedurende 24 uur wordt afgeplakt met een watervaste pleister teneinde de kans op blootstelling aan het GGO van derden te minimaliseren. Verder is een voorschrift hiertoe opgenomen onder artikel 4, tweede lid.

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

### **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 genetisch gemodificeerde MVA vector is in tegenstelling tot het koepokkenvirus niet in staat om zelfstandig te vermenigvuldigen in humane en de meeste zoogdiercellen. De MVA vector heeft een sterk verminderd gastheerbereik en kan beschouwd worden als avirulent. Expressie van de geïnserteerde HA sequentie zal gezien de normale functie van het HA gen geen effect hebben op het replicatiedeficiënte karakter van MVA. Derhalve is de kans verwaarloosbaar klein dat het GGO in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder omstandigheden van de voorgestelde introductie in het milieu.

#### **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 vorming van met HA gepseudotyped MVA virus is niet mogelijk aangezien eiwitten die zijn geïntegreerd in het plasmamembraan zoals het HA eiwit niet specifiek zullen worden getarget of geïncorporeerd in de MVA partikels. In het uiterst onwaarschijnlijke geval dat het HA eiwit zou worden ingebouwd in het membraan van het MVA virus partikel zal geen effect op het tropisme worden waargenomen aangezien het tropisme van MVA al zeer breed is. Complementatie van het GGO kan theoretisch optreden indien wild type vaccinia virus in dezelfde cel aanwezig is als de vector. Hierdoor kan de vector zich vermeerderen en verspreiden. Echter, de kans op complementatie is verwaarloosbaar klein gezien het feit dat mensen zelden of nooit geïnfecteerd raken met het vaccinia virus. Het risico dat selectieve voordelen of nadelen op het GGO worden overgedragen 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 het optreden van incorporatie van het HA gen in wildtype influenza virussen door recombinatie of reassortment van het GGO met wildtype influenza virussen in de proefpersonen, derden of niet-doelwit organismen is verwaarloosbaar klein, vanwege de verschillen in virusbiologie tussen influenza en

vaccinia virussen. Derhalve is de kans op overdracht op andere soorten en de selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten kunnen worden overgedragen 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**

Expressie van de HA sequentie heeft geen effect op het gastheerbereik, de infectiviteit of de pathogeniteit voor potentiële gastheren van het GGO (mensen en dieren) in het milieu. Het GGO is slechts tijdelijk aanwezig in de proefpersoon als gevolg van het replicatiedeficiënte karakter van MVA. Daardoor zal gedurende een korte periode productie van het gekloneerde HA eiwit plaatsvinden. Het geproduceerde HA eiwit zal een stimulerend effect hebben op het immuunsysteem van de proefpersonen. De kans op verspreiding van de MVA vaccinvector is het grootst als kort na de vaccinatie, het vaccin zou kunnen lekken uit de injectieplaats. De dosis waaraan een niet-doelwit organisme wordt blootgesteld zal in vergelijking met de dosis die aan de proefpersoon toegediend wordt laag zijn. De kans dat derden of niet-doelwitorganismen geïnfecteerd raken met het GGO en dat daardoor een schadelijk effect optreedt is verwaarloosbaar klein, aangezien MVA avirulent is en expressie van de HA sequentie niet leidt tot schadelijke of ziekteverwekkende effecten.

#### **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**

Expressie van de HA sequentie heeft geen effect op het gastheerbereik, de infectiviteit of de pathogeniteit voor potentiële gastheren van het GGO (mensen en dieren) in het milieu. Het GGO is slechts tijdelijk aanwezig in de proefpersoon als gevolg van het replicatiedeficiënte karakter van MVA. Daardoor zal gedurende een korte periode productie van het gekloneerde HA eiwit plaatsvinden. Het geproduceerde HA eiwit zal een effect hebben op het immuunsysteem van de proefpersoon. De kans op verspreiding van de MVA vaccinvector is het grootst als kort na de vaccinatie, het vaccin zou kunnen lekken uit de injectieplaats. De dosis waaraan een derde wordt blootgesteld zal in vergelijking met de dosis die aan de proefpersoon toegediend wordt laag zijn. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het GGO en dat daardoor een schadelijk effect optreedt is verwaarloosbaar klein, aangezien MVA avirulent is en expressie van de HA sequentie niet leidt tot schadelijke of ziekteverwekkende effecten.

#### **6. Mogelijke verandering in de staande medische praktijk**

Expressie van de geïnserteerde HA sequentie zoals dit in de aanvraag wordt beschreven zal niet leiden tot een effect op behandelmethoden die beschikbaar zijn in de huidige medische praktijk.

#### **7. ADVIES**

De COGEM heeft op 12 oktober 2006 een advies (CGM/061012-01) uitgebracht over een studie waarin een HIV vaccin gebaseerd op MVA en HIV-1 subtype B werd gebruikt in personen besmet met HIV-1 subtype B. De COGEM heeft destijds geconcludeerd dat de kans op verspreiding van het GGO verwaarloosbaar klein is en dat de in de aanvraag beschreven voorschriften adequaat zijn. Indien verspreiding in het milieu op zou treden, achtte de COGEM de kans dat het GGO niet- proefpersonen infecteert verwaarloosbaar klein. De COGEM heeft geadviseerd dat wanneer de voorschriften zoals beschreven in het dossier gehandhaafd worden, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Zij adviseerde als aanvullend voorschrift om waterbestendige pleisters te gebruiken en om deelnemers hygiëne instructies te geven

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

Ons kenmerk  
IM 12-001/00.b.1

over het zelf verwijderen van pleisters na de tweede vaccinatie. Op basis van dit advies werd destijds geconcludeerd dat er geen bezwaar bestond tegen het uitvoeren van de in de aanvraag beschreven werkzaamheden.

Op 25 juni 2012 (CGM/120625-01) heeft de COGEM aangegeven dat zij niet tot een eindoordeel betreffende de onderhavige studie kon komen vanwege het ontbreken van experimentele gegevens die de moleculaire karakterisatie van genetisch gemodificeerd MVA met HA insertie onderbouwen. De COGEM achtte aanvullende gegevens betreffende de moleculaire karakterisatie van MVA-HA hiervoor noodzakelijk. Op 28 september 2012 (CGM/120928-01) heeft de COGEM nogmaals over de aangevraagde werkzaamheden, inclusief de geleverde aanvullende informatie, geadviseerd.

De COGEM is van mening (zie beide adviezen CGM/120625-01 en CGM/120928-01) dat MVA veelvuldig getest is en gebruikt is als vaccin en een jarenlange historie van veilig gebruik in de mens kent. Mede op basis van de functie van het hemagglutinine eiwit en de grote verschillen tussen MVA en het Influenza A virus is de COGEM van mening dat het GGO apathogeen is voor mens en dier. Daarnaast acht de COGEM de kans dat er door recombinatie andere GGO's kunnen ontstaan verwaarloosbaar klein. De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat het GGO zich in de onderhavige studie in het milieu kan verspreiden.

De COGEM is verder van mening dat het geproduceerde gg-MVA-HA moleculair overeenkomt met het verwachte GGO. Voor nog te produceren gg-MVA-HA varianten acht zij het noodzakelijk dat voorafgaand aan het gebruik van deze nieuwe varianten dezelfde analyses worden uitgevoerd en dat daaruit blijkt dat de sequentie van deze varianten, afgezien van het HA gen, overeenkomt met de reeds geproduceerde gg-MVA-HA variant. De COGEM concludeert in haar advies dat de risico's voor mens en milieu bij de voorgenomen klinische studie met gg-MVA-HA vectoren die coderen voor één van de 16 HA subtypen verwaarloosbaar klein zijn.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

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

### **Zienswijzen ingebracht door 24 personen (zie bijlage 4, personen 1-24):**

1. De indieners van de zienswijzen verwijzen naar een schrijven van het Duitse Umwelt Institut München dat van mening is dat levende GGO's niet meer controleerbaar en terughaalbaar zijn, wanneer deze eenmaal in het milieu zijn losgelaten.

#### **Reactie:**

De genetisch gemodificeerde MVA vector is in tegenstelling tot het koepokkenvirus niet in staat om zelfstandig te vermenigvuldigen in humane en de meeste zoogdiercellen. De MVA vector heeft een sterk verminderd gastheerbereik en kan beschouwd worden als niet-ziekteverwekkend. Expressie van de geïnserteerde HA sequentie zal gezien de normale functie van het HA gen geen effect hebben op het replicatiedeficiënte karakter van MVA. Derhalve is de kans verwaarloosbaar klein dat het GGO in natuurlijke habitats aanwezig blijft onder omstandigheden van de voorgestelde introductie in het milieu. Daarbij komt dat uit de milieurisicoanalyse blijkt dat de toepassing van het GGO niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120625-01 en CGM/120928-01) dat de kans verwaarloosbaar klein is dat het GGO zich in het milieu kan verspreiden en dat de risico's van deze studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

2. De indieners van de zienswijzen missen bij de aanvraag een MSDS Material Safety Data Sheet (veiligheidsinformatieblad). Als dat niet toegevoegd is, is de aanvraag volgens de indieners van de zienswijzen incompleet en moet vergunningverlening daarop worden afgewezen.

**Reactie:** Een veiligheidsinformatieblad is door de aanvrager niet meegeleverd, omdat het leveren van een veiligheidsblad geen vereiste is bij een aanvraag voor een vergunning voor introductie in het milieu op grond van het Besluit ggo. Bij het op de markt brengen van bijvoorbeeld een chemische stof of een medicijn kan wel om een dergelijk formulier gevraagd worden. In dit geval betreft het een fase I studie van een vaccin in ontwikkeling, en niet van een marktregistratie.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

3. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat gentech virusvaccins een risico voor mensen en een milieurisico vormen. Zij verwijzen daarbij en naar het artikel "Genetically engineered virus-vectored vaccines-environmental risk assessment and management challenges". Hierin wordt onder andere aangegeven dat er omstandigheden kunnen zijn waarbij genetisch gemodificeerde virussen direct over soortbarrières kunnen springen of na recombinatie met van nature voorkomende virussen.

**Reactie:**

Uit de milieurisicoanalyse blijkt dat de toepassing van het GGO niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De MVA vector is ten opzichte van wildtype pokkenvirus sterk geattenuëerd en kan worden beschouwd als apathogeen. Expressie van de geïnserteerde HA sequentie zal gezien de normale functie van het HA gen geen effect hebben op het replicatiedeficiënte karakter of het gastheerbereik van MVA. De waarschijnlijkheid dat een derde of een dier geïnfecteerd raakt met het vaccin en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, is verwaarloosbaar klein. Uit de milieurisicoanalyse blijkt bovendien dat de kans dat recombinatie van het vaccivirus optreedt met wildtype koepokkenvirus of influenzavirus verwaarloosbaar klein is. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120625-01 en CGM/120928-01) dat de kans verwaarloosbaar klein is dat het GGO zich in het milieu kan verspreiden en dat de risico's van deze studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De COGEM geeft in haar adviezen aan dat de kans op recombinatie van het GGO met andere pokkenvirussen of met influenza A virus verwaarloosbaar klein is. Op basis van deze informatie is het Ministerie tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

4. De indieners van de zienswijzen halen publicaties aan ("Wetenschap van vaccinatieschade" en "De verborgen gevaren van vaccinaties") waarin wordt gewezen op de gevaren van met gentechologie vervaardigde vaccins. In deze stukken wordt gesteld dat gemodificeerde levende virusvaccins (onder andere zogenaamde VLP vaccins) een negatieve invloed hebben op het immuunsysteem, allerlei andere ziektes zoals kanker in de hand werken en onbedoeld kunnen leiden tot het ontstaan van biologische wapens.

**Reactie:** Evenals in de reactie op zienswijze 1 en 3, kan gesteld worden dat voor de vaccinatie van gezonde proefpersonen met het GGO er geen schadelijke effecten voor mens en milieu geïdentificeerd zijn. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120625-01 en CGM/120928-01) dat de kans op shedding van het GGO uit de gevaccineerde proefpersoon zeer klein is. De waarschijnlijkheid dat een derde of een dier hierdoor geïnfecteerd raakt met het vaccin en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, is verwaarloosbaar klein. De zienswijze over gemodificeerde levende virusvaccins en de negatieve invloed op het immuunsysteem en het ontstaan van kanker is niet specifiek gericht op de milieurisicoanalyse van het GGO dat in de onderhavige studie wordt toegepast, maar heeft in het algemeen betrekking op de

werkzaamheid van vaccins en de veronderstelde negatieve effecten op proefpersonen die in de studie gevaccineerd worden. 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.

Ten overvloede wordt vermeld 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 proefpersonen en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies. Daarbij kan tevens worden aangetekend dat MVA veelvuldig is getest en gebruikt als vaccin en zijn veiligheid heeft bewezen in meer dan 120.000 gevaccineerde personen.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

5. De indieners van de zienswijzen verwijzen naar een fragment van de publicatie "Amerika laat zich preventief inenten tegen pokken - met alle levensbedreigende risico's van dien", waarin de werkzaamheid van het MVA vaccin tegen een uitbraak van pokken in twijfel wordt getrokken.

**Reactie:** Deze zienswijze trekt de werkzaamheid van het MVA vaccin tegen een uitbraak van pokken in twijfel. Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie aangezien het hier om een MVA vaccin gaat dat gericht is tegen het influenza virus. Daarbij kan worden aangetekend dat de werkzaamheid van vaccins niet wordt meegewogen onder het besluit GGO. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

6. De indieners van de zienswijzen halen een uitspraak van 6 september 2011 van het Europese Hof van Justitie aan waarin geschreven staat dat sporen van gentech materiaal, hoe klein ook niet zonder meer kunnen worden getolereerd. Geëxtrapoleerd naar deze zaak zou gesteld kunnen worden dat dus ook als er gentech materiaal in mest zit, die niet zonder meer mag worden uitgereden. De uitspraak over besmette honing geeft impliciet aan dat de introductie van GMO in het milieu in strijd is met artikel 1, 1st protocol, het recht op ongestoord genot van eigendom, Artikel 5 recht op vrijheid en veiligheid en Artikel 8 recht op integriteit van het lichaam.

**Reactie:** Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft in algemene zin betrekking op de keuzevrijheid van burgers. 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. Daarbij heeft de studie met het GGO geen direct verband met honing of met het uitrijden van gentech materiaal dat in mest zit.

7. De indieners van de zienswijzen vragen zich af hoe zeker het is dat er geen schadelijke effecten op zullen treden, ook voor mens en milieu, afgezien van het feit of er eigenlijk wel enig voordeel voor mensen en dieren zal zijn. Verder vraagt men zich af hoe zeker het is dat het vaccin echt werkt. Het ontwikkelen van een gentech vaccin kan erg gevaarlijk zijn, er is een groot risico vanwege het mogelijke ontstaan van nieuwe ziekteverwekkers met een grotere virulentie en een breder gastheerbereik dan de originele ziekteverwekker. En er is geen mogelijkheid om deze uit het milieu terug te halen. Daarbij verwijzen de indieners van de zienswijzen naar het experiment met de bacterie *Yersinia pseudotuberculosis* en de problematiek rondom Q-koorts, vogelgriep en de gentech tomaten van Calgene.

**Reactie:** De mogelijk schadelijke effecten voor mens en milieu zijn al behandeld in de reacties op vragen 1 en 3. Uit de milieurisicoanalyse blijkt dat de toepassing van het GGO niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120625-01 en CGM/120928-01) dat de kans verwaarloosbaar klein is dat het GGO zich in het milieu kan verspreiden en dat de risico's van deze studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

De vraag of er wel enig voordeel voor mensen en dieren is niet gericht op de milieurisicoanalyse. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. In de reactie op zienswijze 5 is bovendien reeds aangetekend dat de werkzaamheid van vaccins niet wordt meegewogen onder het besluit GGO. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. Tot slot is het onduidelijk wat het verband is tussen het experiment met het MVA vaccin en de door de indieners van de zienswijzen genoemde kwesties rondom *Yersinia pseudotuberculosis*, Q-koorts, vogelgriep en de gentech tomaten van Calgene.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

8. De indieners van de zienswijzen verwijzen naar de publicatie "Flu vaccines and the risks of cancer" waarin wordt gewezen op het mogelijke verband tussen het ontstaan van kanker en de productiecellijnen die worden toegepast voor de vervaardiging van griepvaccins.

**Reactie:** Deze zienswijze heeft evenals zienswijze 4 betrekking op de veronderstelde negatieve effecten van vaccins op de proefpersonen. Deze aspecten worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indieners van deze zienswijze geven niet aan welke risico's voor mens (de niet-doel populatie) 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 overvloede 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.

9. De indieners van de zienswijzen zijn van mening dat piloten geen proefpersoon mogen zijn.

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

#### **Zienswijzen ingebracht door mevrouw Robben (zie bijlage 4):**

10. De indiener van de zienswijze neemt waar dat christenen en andere soorten van levensbeschouwingen tegen hun eigen geloofsprincipe in handelen. De indiener van de zienswijze is van mening dat Gentech opereert tegen het principe van het leven. Door het creëren van levende organismen vervalt het unieke van mens, dier en plant. Hierdoor raken de echte ras/stam uitgestorven.

**Reactie:** De zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar is grotendeels van levensbeschouwelijke aard. Dit aspect wordt niet meegewogen onder het Besluit GGO.

De indiener van deze zienswijze is van mening dat door het creëren van levende organismen in zijn algemeenheid de echte ras/stam uitgestorven raakt. De indiener van de zienswijze geeft echter niet aan welke specifieke risico's voor mens en milieu zij van de onderhavige studie ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. Ten overvloede kan worden aangegeven dat de COGEM



in haar adviezen (CGM/120625-01 en CGM/120928-01) concludeert dat de risico's van de onderhavige studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

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

11. De indiener van de zienswijze is van mening dat consumenten minderwaardig voedsel moeten consumeren en dat ons voedsel volgestopt is met chemische rommel. Zij verwijst daarbij onder andere naar toepassingen van hormonen en antibiotica in vlees en opmerkingen van de Boliviaanse president Evo Morales met betrekking tot de toepassing van genetisch gemanipuleerde granen.

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

**Reactie:** In de onderhavige beschikking is geen sprake van consumptie. Het is daarom onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan. De indiener van deze zienswijze geeft niet aan welke risico's voor mens en milieu zij ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

12. De indiener van de zienswijze is van mening dat er zeer veel geëxperimenteerd wordt met chemische stoffen, die elementen, de hoofdstoffen van de aarde, afbreken. Dit heeft volgens de indiener van de zienswijze gevolgen voor het klimaat en ons milieu.

**Reactie:** De zienswijze heeft betrekking op de toepassing van chemische stoffen. Het is onduidelijk hoe deze zienswijze betrekking heeft op de onderhavige studie. De indiener van de zienswijze geeft niet aan welke specifieke risico's voor mens en milieu zij van de onderhavige studie ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd. De COGEM concludeert in haar adviezen (CGM/120625-01 en CGM/120928-01) dat de risico's van de onderhavige studie voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Op basis van deze informatie is het Ministerie tot de conclusie gekomen dat de risico's voor mens en milieu van de aangevraagde werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

13. De indiener van de zienswijze veronderstelt dat groepen mensen worden gevaccineerd met de pokkenvaccinstam zonder te weten proefpersoon te zijn en zonder te weten wat de gevolgen zijn.

**Reactie:** Deze zienswijze is niet specifiek gericht op de milieurisicoanalyse van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft met name betrekking op de informatievoorziening naar de proefpersonen die deelnemen aan de studie. De risico's voor de deelnemende proefpersonen worden niet meegewogen onder het Besluit GGO. Risico's voor derden, zoals behandelende medewerkers, familie, en de rest van de Nederlandse bevolking worden wel meegewogen. De indiener van deze zienswijze geeft niet aan welke risico's voor mens en milieu zij ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid, van de Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

Ten overvloede wordt vermeld 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.

14. De indiener van de zienswijze vraagt zich af of bewezen is dat gentech duurzaam is.

**Reactie:** Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicoanalyse, maar heeft betrekking op de duurzaamheid van gentech in zijn algemeenheid. Dit aspect wordt niet meegewogen onder het Besluit GGO. De indiener van deze zienswijze geeft niet aan welke risico's voor mens en milieu zij ziet. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

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

## **9. CONCLUSIE**

Zowel voor de gebruikte MVA vector als voor de hierin gekloneerde HA sequentie is geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De kans op verspreiding van het GGO in het milieu is het grootst bij lekkage van het GGO uit de injectieplaats kort na de toediening aan de proefpersoon. Ten gevolge hiervan kunnen derden mogelijk aan het GGO worden blootgesteld en kan zelfs infectie van derden niet op voorhand worden uitgesloten. De schadelijke effecten die dien ten gevolge kunnen optreden zullen echter ook dan verwaarloosbaar klein zijn.

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

Uit de milieurisicoanalyse blijken aan de aangevraagde werkzaamheden, als deze onder de voorwaarden zoals aangevraagd worden uitgevoerd, geen mogelijke effecten verbonden te zijn die onaanvaardbaar zijn voor mens en milieu. De aanvraag voldoet daarmee aan de bepalingen van het Besluit ggo en de Richtlijn. Er zijn op basis van artikel 9.2.2.3, tweede lid van de Wet milieubeheer dan ook geen redenen om de aangevraagde werkzaamheden te weigeren.

Naar aanleiding van deze overwegingen, gelet op het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer alsmede op de Wet milieubeheer,

## B E S L U I T:

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

- I Aan het Erasmus Universitair Medisch Centrum te Rotterdam tot en met 1 september 2020 een vergunning te verlenen als bedoeld in artikel 23 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer.
  
- II Aan de vergunning, waarvan de op 30-12-2011 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;
- b. COGEM: commissie genetische modificatie, ingesteld bij de Wet milieubeheer;
- c. Staatssecretaris: Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, p.a. Directie Veiligheid en Risico's, Postbus 30945, 2500 GX Den Haag.
- d. BDS: Bulk Drug Substance (bulk drug substantie);
- e. BHK: Baby Hamster Kidney (niercellen afkomstig uit baby hamsters);
- f. CEF: Chicken Embryo Fibroblast (fibroblasten afkomstig uit kippenembryo's)
- g. CHO: Chinese Hamster Ovary (ovarium cellen afkomstig uit hamsters)
- h. GMP: Good Manufacturing Practice HA: Hemagglutinine eiwit van influenza A;
- i. MVA: *Modified Vaccinia Ankara* is een pokkenvirusstam die in 1975 ontwikkeld. Het doel was om een veilig vaccin te ontwikkelen voor wereldwijde vaccinatie tegen pokken;
- j. Pfu: plaque forming units (plak vormende eenheden)
- k. PCR: Polymerase Chain Reaction (polymerase kettingreactie);
- l. SPF: Specific Pathogen Free (specifiek-pathogeen vrij).

### Artikel 2. **Toegestane werkzaamheden**

- a. De onderhavige vergunning heeft uitsluitend betrekking op de in de aanvraag beschreven werkzaamheden met het genetisch gemodificeerde MVA met HA insertie (één van de genen HA1-HA16 van influenza A), in de gemeente Rotterdam.
- b. Jaarlijks mogen werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid uitsluitend doorgang vinden:
  - a. nadat aan de Staatssecretaris het verslag als bedoeld in Artikel 7, vierde lid, is gezonden; deze bepaling geldt niet voor de eerste keer dat werkzaamheden als bedoeld in het eerste lid worden uitgevoerd;
  - b. voor zover die werkzaamheden zijn beschreven in de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden als bedoeld in Artikel 5 en voorzover er minstens 15 dagen zijn verstreken nadat die beschrijving conform Artikel 5 aan de Staatssecretaris is gezonden, of zodra de ontvangst van de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden schriftelijk is bevestigd.

### Artikel 3. **Algemene voorschriften**

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

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

### Artikel 4. **Bijzondere voorschriften**

1. Al het materiaal dat in aanraking is geweest met het GGO wordt afgevoerd en gedecontamineerd volgens de in de aanvraag omschreven procedures.
2. De injectieplaats wordt na een toediening van het GGO gedesinfecteerd en wordt gedurende 24 uur afgeplakt met een waterdichte pleister volgens de in de aanvraag omschreven methode.
3. De sequentie van toekomstige batches van gg-MVA-HA wordt voorafgaand aan het gebruik op dezelfde wijze geanalyseerd zoals beschreven voor de reeds geproduceerde batch in de aanvraag. Uit deze analyse moet blijken dat de sequentie van toekomstige varianten, afgezien van het HA gen, overeenkomt met de reeds geproduceerde gg-MVA-HA variant.

### Artikel 5. **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 Staatssecretaris.
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 proefpersonen worden geïncubeerd.

### Artikel 6. **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 Staatssecretaris worden gemeld. Tot wijzigingen van gegevens behoren in ieder geval:
  - wijziging (in de naamgeving) van de rechtspersoon zoals vermeld in de aanvraag,
  - wijziging van contactpersoon, of
  - wijziging van milieuveiligheidsfunctionaris
2. Gedurende het uitvoeren van de in Artikel 2, eerste lid, bedoelde werkzaamheden moet regelmatig en doelmatig op locatie gecontroleerd worden op afwijkingen ten opzichte van de gegevens in de onderliggende aanvraag. Deze afwijkingen dienen te worden genoteerd in een logboek, als bedoeld in Artikel 7, eerste lid.
3. Afwijkingen van de werkzaamheden, zoals bedoeld in het tweede lid, die van invloed kunnen zijn op de risico's voor mens en milieu, dienen onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris 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 Staatssecretaris 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 IenM, 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 Staatssecretaris 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://bggo.rivm.nl>.

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

#### **Artikel 7. 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 Staatssecretaris.
5. Voor het maken van het verslag van verrichte werkzaamheden, als bedoeld in het vierde lid, dient tenminste het bij deze vergunning gevoegde formulier 'verslag van verrichte werkzaamheden' volledig en naar waarheid te worden ingevuld.
6. De vergunninghouder is verplicht na voltooiing van de werkzaamheden die vallen onder de onderhavige vergunning voor introductie in het milieu voor het einde van het kalenderjaar een verslag in te dienen over de resultaten van de werkzaamheden. Hiertoe dient het rapportageformulier te worden gebruikt zoals dat is vastgelegd in de beschikking nr. 2003/701/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 29 september 2003 (PbEU L254).

#### **Artikel 8. Nadere eisen**

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

30 oktober 2012,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU



Joop Atsma

---

**BESCHRIJVING VAN VOorgenomen WERKZAAMHEDEN**

---

Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten

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

Ons kenmerk  
IM 12-001/00.b.1

**1. ALGEMENE GEGEVENS**

- 1.1. Nummer van de vergunning: IM 12-001
- 1.2. Het kalenderjaar waarvoor deze beschrijving van voorgenomen werkzaamheden geldt:
- 1.3. De datum waarop de eerste patiënt of proefpersoon behandeld zal worden (alleen van toepassing indien de beschrijving van voorgenomen werkzaamheden betrekking heeft op het jaar van start van de studie):

**2. BESCHRIJVING VAN DE WERKZAAMHEDEN**

- 2.1. Beschrijf het doel van de studie:
- 2.2. Geef een korte inhoudelijke beschrijving van de studie:
- 2.3. Geef een beschrijving van de te gebruikte batch van GGO(s) waarbij in ieder geval wordt vermeld:
  - een beschrijving van het/de GGO(s): de naam, aard van de vector, beschrijving van de modificaties:
  - de concentraties van de GGO(s):
  - aard van eventueel naast het/de GGO(s) aanwezige organismen of biologisch actieve stoffen:
  - de uit oogpunt van milieuveiligheid gestelde verwerpingscriteria 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**

---

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

**Dit document mag geen vertrouwelijke gegevens bevatten**

**1. ALGEMENE GEGEVENS**

- 1.1. Vermeld het nummer van de vergunning. IM 12-001

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

**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**

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

**1. ALGEMENE GEGEVENS**

- 1.1. Nummer van de vergunning: IM 12-001
- 1.2. Jaar van verslaglegging:

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1

**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 25 PERSONEN DIE ZIENSWIJZEN HEBBEN INGEDIEND***

---

1. M. Bos te Lelystad, ook namens (Gentechvrije) Burgers, Stichting Ekopark, Stichting Natuurwetmoeders en Stichting VoMiGEN
2. J. Verwaaijen te Lelystad
3. R. Meursing te Lelystad
4. B. Köhnen te Lelystad
5. E. Komar te Lelystad
6. C.J. Plat te Lelystad
7. M.C. Kooistra te Lelystad
8. I. Bots te Lelystad
9. O. Buis te Lelystad
10. K. van Daalen te Lelystad
11. M.J. Vennik te Lelystad
12. T. Tromp te Lelystad
13. M. Lieve te Lelystad
14. E.M.T. Mast te Bussum
15. J. van Nieukerken- de Wilde te Almere
16. L. de Meller te Lelystad
17. P.H. Goveia te Lelystad
18. R.C. Croughs te Lelystad
19. A.M.J. Maathuis te Almelo
20. Swaans te Rotterdam
21. L. Bogert te Doorn
22. Smits te Rotterdam
23. Simons te Rotterdam
24. van Vuuren te Rotterdam
25. R. Robben te Zwolle

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

**Ons kenmerk**  
IM 12-001/00.b.1