



> 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 17-002_000.bes.1

Uw kenmerk

Beschikking GGO IM-MV 17-002_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De toenmalige Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu heeft op 3 mei 2017 een aanvraag, gedateerd 1 mei 2017, van de Stichting VUmc, te Amsterdam ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 17-002.

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 met tumoren *ex vivo* genetisch gemodificeerd worden. Na genetische modificatie worden de T-cellen aan de patiënten teruggegeven, met als doel het opwekken van een afweerreactie tegen de tumoren. De onderhavige aanvraag betreft T-cellen met drie verschillende modificaties, die andere transgenen tot expressie brengen, maar gebruik maken van eenzelfde vector- en productiesysteem.

1.3 De autologe 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 chimere antigeen receptor (CAR) en mogelijk RQR8 tot expressie brengen, worden aan de patiënten gegeven met de verwachting dat ze de tumorcellen kunnen herkennen en opruimen. Het doel van de klinische studies is om de veiligheid en verdraagbaarheid van de getransduceerde T-cellen te beoordelen om zodoende nieuwe therapieën tegen tumoren te ontwikkelen.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in de gemeente Amsterdam.

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 15 juni 2017, op 14 juli 2017, op 15 september 2017, op 18 oktober 2017 en op 8 november 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 Waterstaat (hierna: de Staatssecretaris) 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 bestuursrecht en afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer is in overeenstemming met artikel 9.2.2.3, vierde lid, van de Wet milieubeheer.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

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

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

4.1. Het uitgangsgenoom (MoMLV)

De drie gebruikte transferplasmiden verschillen in sequentie in de transgenen die ze tot expressie brengen en in enkele elementen die deel uitmaken van de plasmide backbone zoals het antibioticaresistentiegen. De retrovirale elementen op deze plasmiden zijn identiek aan elkaar, en ook de helpervectoren die gebruikt worden tijdens productie van de virale vectoren zijn identiek. Derhalve zal in deze beschikking gerefereerd worden naar deze drie plasmiden als “de transferplasmide” en naar de hiervan afgeleide virale vectoren als “de virale vector”.

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 of via moedermelk 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 (CAR, RQR8)

In de retrovirale vector zijn genen gekloneerd die coderen voor transmembrane chimere antigeen receptoren (CARs), al dan niet gecombineerd met een RQR8 sequentie. Deze sequenties worden gevolgd door een scaffold attachment region (SAR) sequentie afkomstig van de mens, welke zorgt voor verhoogde expressie van het transgen. De AUTO2 vector bestaat uit de A Proliferation Inducing Ligand (APRIL)-CAR, een RQR8 sequentie en een T2A linker sequentie afkomstig van *Thosea asigna virus*. De APRIL-CAR is opgebouwd uit het receptor-bindende domein van humaan APRIL en is via een linker en een transmembraan domein (beide van humane herkomst) verbonden met de intracellulaire domeinen van humaan CD28, humaan OX40 en humaan CD3 ζ . AUTO2 cellen brengen APRIL-CAR tot expressie die B-cell maturation antigen (BCMA) en Transmembrane Activator en calcium-modulator en

Cyclophilin ligand Interactor (TACI) herkennen en zullen worden toegepast voor de behandeling van multiple myeloma. De RQR8 sequentie bestaat uit 2 kopieën van een rituximab-bindend domein, met daartussen een kort deel (16 aminozuren) van humaan CD34. Dit is verbonden via het extracellulaire 'stalk' domein, het transmembraan domein en een deel van het intracellulaire domein van humaan CD8. Na toediening van rituximab bindt dit antistof aan RQR8 en worden de cellen die RQR8 tot expressie brengen opgeruimd.

De AUTO3 vector bestaat uit een CD19-CAR, een CD22-CAR en een T2A linker sequentie afkomstig van *Thosea asigna virus*. Deze AUTO3 CARs bevatten gehumaniseerde en van muizen afkomstige sequenties die respectievelijk CD19 en CD22 herkennen en deze zijn via een linker afkomstig van humane sequenties en een humaan transmembraan domein verbonden met de intracellulaire domeinen van respectievelijk humaan OX-40-humaan ζ en humaan 41BB-humaan ζ . AUTO3 cellen brengen twee verschillende CARs tot expressie die CD19 en CD22 herkennen en zullen worden toegepast voor de behandeling van B-cel tumoren.

De AUTO4 vector bestaat uit de anti-T cell receptor beta constant 1 (TRBC1)-CAR, een RQR8 sequentie en een T2A linker sequentie afkomstig van *Thosea asigna virus*. Deze anti-TRBC1 CAR bestaat uit een gehumaniseerd, van muizen afkomstig TRBC1-bindend domein dat via een linker afkomstig van humane sequenties en een humaan transmembraan domein is verbonden met de intracellulaire domeinen van humaan 41BB en humaan TCR ζ . AUTO 4 cellen brengen een CAR tot expressie die TRBC1 herkent en zullen worden toegepast voor de behandeling van T-cel tumoren.

4.3. Het ggo (AUTO2, AUTO3, AUTO4)

Aangezien de retrovirale elementen in de gebruikte transferplasmiden identiek aan elkaar zijn, en de genetisch gemodificeerde T-cellen slechts verschillen in expressie van de betreffende transgenen, zal in deze beschikking gerefereerd worden naar deze drie verschillende soorten genetisch gemodificeerde T-cellen als 'het ggo'.

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, een extended packaging signaal (i.e. ψ ; de packaging sequentie inclusief splice donor (SD) en splice acceptor (SA) site en de PBS), de SAR en de PPT sequentie zijn geïncorporeerd binnen de LTRs. 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 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 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 VUmc in de gemeente Amsterdam. In totaal zullen maximaal 120 patiënten worden geïncorporeerd. Verschillende klinische studies met het ggo zullen worden uitgevoerd onder deze vergunningaanvraag om verschillende soorten tumoren te behandelen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

In deze studies worden *ex vivo* retroviraal getransduceerde, autologe T-cellen (AUTO2, AUTO3 of AUTO4 cellen) toegediend aan patiënten. De T-cellen van de patiënt worden getransduceerd met maximaal 1×10^8 vector partikels. De toegediende dosis voor patiënten kan variëren, echter patiënten krijgen maximaal 2 toedieningen van het ggo met een maximale hoeveelheid van 450×10^6 getransduceerde T-cellen per patiënt.

Het ggo bevindt zich in een infuuszak. De infuuszak met het ggo wordt gecontroleerd op beschadigingen en direct voorafgaand aan toediening ontdooid in een waterbad. Het ggo zal intraveneus aan de patiënt worden toegediend middels een gesloten systeem, ontworpen om de kans op lekkage te voorkomen. Er wordt geen gebruik gemaakt van een infuuspomp. Het personeel dat de infuuszak met het ggo hanteert zal een beschermende jas en handschoenen dragen.

De patiënten worden gehospitaliseerd vanwege medische redenen, niet uit oogpunt ter voorkoming van verspreiding van het ggo naar het milieu. Deelnemende patiënten zijn vrij van humaan immunodeficiëntievirus (HIV), humaan T-cel-lymfotroop virus (HTLV), Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Daarnaast worden behandelde patiënten geïnstrueerd om na afloop van de toediening af te zien van het doneren van bloed voor transplantatie.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

Productie van de retrovirale vector en transductie van de T-cellen vinden plaats buiten Nederland en 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 transferplasmide wordt getransfecteerd in HEK 293T/17 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 envelop eiwit van RD114 tot expressie gebracht. De getransduceerde HEK293T/17 cellen zullen vervolgens RD114-gepseudotyperde retrovirale partikels produceren die het transgen, de extended packaging signaal, SAR, de PPT en de LTRs bevatten. Deze partikels zullen gebruikt worden om T-cellen van patiënten te transduceren. De 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 replicatiecompetente retrovirussen zoals HIV en HTLV, waardoor recombinitie 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, endotoxines en virale verontreinigingen.

T-cellen geïsoleerd uit de patiënt worden getransduceerd met de retrovirale vector en worden pas vrijgegeven voor infusie in de patiënt indien de identiteit bevestigd is. Macrofagen en dendritische cellen worden tijdens het productieproces verwijderd. De getransduceerde T-cellen worden daarnaast ook getest op onder andere viabiliteit, steriliteit, aantal vectorgenoomkopieën van het transgen en de afwezigheid van mycoplasma en endotoxines.

Vervoer

De getransduceerde T-cellen worden vanuit de productiefaciliteit naar het ziekenhuis vervoerd conform geldende regelgeving. Vervolgens worden de getransduceerde T-cellen opgeslagen in het Stam Cel Laboratorium van het ziekenhuis en naar de afdeling hematologie vervoerd conform artikel 3.1 van de Regeling ggo milieubeheer 2013.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

Monstername en analyse

Na toediening van het ggo zal monsterafname van onder andere bloed, urine, beenmerg, threphines, tumorweefsel en cerebrospinale vloeistof 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 bloed- en beenmergmonsters zal plaatsvinden met een gesloten systeem. Trepheine monsters en cerebrospinale vloeistof zullen worden afgenomen middels een standaard steriele, semi-open procedure. De standaard procedure houdt onder andere in dat het personeel handschoenen en een gezichtsmasker draagt. De monsters zullen onder andere worden getest op de aanwezigheid van het ggo en op het aantal genoomkopieën van het transgen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

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 afgevoerd als ziekenhuisafval. Afvalcontainers worden dagelijks afgesloten en verzameld in de ziekenhuisfaciliteit voor gevaarlijke stoffen. Al het ziekenhuisafval zal ter verbranding worden aangeboden. In geval van morsen zal het oppervlak worden behandeld met 70% ethanol of een ander breed spectrum desinfectans en vervolgens worden schoongemaakt met water en zeep.

4.6. Interactie met het milieu

De getransduceerde T-cellen kunnen buiten de gastheer 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 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, extended packaging signaal en PPT), 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 celweek gebaseerde test.

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 5 dagen na de retrovirale transductie bij 37°C en 4 wasstappen aan de patiënt toegediend. Aangenomen dat de halfwaardetijd van het virus 8 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 $5,2 \times 10^9$ ten opzichte van het oorspronkelijke virale inoculum van 1×10^8 virus partikels. De aanvrager maakt tijdens transductie gebruik van retronectine gecoatete kweekzakken. De aanvrager geeft aan dat gemiddeld 6,2% van de retrovirale vector niet gebonden is aan retronectine en stelt voor verdere berekeningen dat maximaal 10% van de retrovirale vector ongebonden is tijdens transductie. Dit resulteert in een reductieratio van 524. 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). 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 één of twee CARs tot expressie brengen, binden respectievelijk BCMA en TACI (AUTO2 T-cellen), CD19 en CD22 (AUTO3 T-cellen) of TRBC1 (AUTO4 T-cellen). Hierdoor herkent het

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

afweersysteem specifiek de tumorcellen en vernietigt deze cellen. Van de CAR, T2A en RQR8 sequentie is niet bekend dat deze effecten hebben op de virusbiologie van MoMLV. Er is ook geen scenario denkbaar waarlangs een dergelijk effect zou kunnen optreden. De inserties zullen dan ook geen invloed hebben op bijvoorbeeld het weefsel tropisme 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 expressieproducten 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.

De getransduceerde T-cellen kunnen gedurende lange tijd in patiënten aanwezig zijn. 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.

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 immuungecompromiteerd persoon terechtkomen dan bestaat er een theoretische kans dat de getransduceerde T-cellen in deze persoon kunnen overleven. 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. 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 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.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

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 worden geïnstrueerd om na afloop van de toediening af te zien van het doneren van bloed voor transplantatie, zodat introductie van de getransduceerde T-cellen in het milieu voorkomen wordt. Daarnaast worden alleen patiënten geïncubeerd die vrij zijn van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Bovendien zijn zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven uitgesloten van deelname aan de onderhavige studies. 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.

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

**Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1**

6. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

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

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

De waarschijnlijkheid dat het ggo persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein, omdat de 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.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

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 CARs en RQR8 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 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 3 januari 2018 advies (CGM/180103-02) uitgebracht over de onderhavige ontwerpbesluiting. De COGEM acht de moleculaire karakterisering afdoende. 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 de kans op de aanwezigheid van RCR en recombinant virus in het toe te dienen product verwaarloosbaar klein. Door de kweek- en wasprocedures tijdens de productie van de genetisch gemodificeerde T-cellen, worden eventueel aanwezige infectieuze virusdeeltjes zodanig verdund, dat de kans op aanwezigheid van infectieuze virusdeeltjes in het medisch product verwaarloosbaar klein is. Indien de genetisch gemodificeerde T-cellen door een incident in derden terecht komen, acht de COGEM de kans op nadelige effecten verwaarloosbaar klein.

Met inachtneming van de gehanteerde exclusiecriteria van de aanvrager, is de COGEM van oordeel dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met retrovirale-vector getransduceerde T-cellen verwaarloosbaar klein zijn.

8. ZIENSWIJZEN

Naar aanleiding van de kennisgeving van de aanvraag en de ontwerpbeschikking is een zienswijze ingebracht door:

M. Bos, te Lelystad, ook namens stichting Ekopark te Lelystad, De Gentechvrije Burgers en W. van Dort. Met ondersteuning van Stichting Natuurwetmoeders te Almere.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

1. De indiener van de zienswijze dringt erop aan geen toestemming te verlenen voor dit klinisch onderzoek met genterapeutica, te veel is te onzeker. Daarbij wordt naar uitspraken van Richard Strohman gerefereerd.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/180103-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd 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).

2. De indiener van de zienswijze verwijst naar een proef uit 2012 in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis Amsterdam (IM 11-001) waarbij een patiënt is overleden.

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

3. De indiener van de zienswijze verwijst naar een quote uit de Volkskrant "*Het is een versplinterd veld dat voor twee-derde draait om probeersels bij uitbehandelde kankerpatiënten die niets te verliezen hebben*".

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/180103-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd 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).

4. De indiener van de zienswijze vindt dat men met deze medische genterapeutische proef op een heilloze weg is, want: DNA wat is het? Daarbij wordt verwezen naar een fragment van een vraaggesprek met Jan Storms.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/180103-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd 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 zienswijze is van mening dat mensen geholpen moeten worden. Maar er zijn ook alternatieve therapieën die kansrijk zijn en verder onderzocht zouden 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.

6. De indiener van de zienswijze 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.

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

7. De indiener van de zienswijze protesteert krachtig tegen deze medische gentechtherapie en vraagt zich af waarom men proeven laat doen in een groot ziekenhuis van een grote stad waarbij gentech organismen mogelijk kunnen ontsnappen.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/180103-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

9. OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Er zijn geen opmerkingen ontvangen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

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 één CAR en een RQR8 sequentie, dan wel twee CARs gekloneerd zijn. 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 CAR tot expressie brengen kunnen in de patiënt een afweerreactie opwekken tegen 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 17-002_000.bes.1

Besluit

- I. Aan de Stichting VUmc, te Amsterdam, 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 Amsterdam.
- 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 17-002_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 Waterstaat;
 - 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. CAR: chimere antigeen 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. SAR: scaffold attachment region;
 - n. APRIL: A Proliferation Inducing Ligand;
 - o. BCMA: B-cell maturation antigen;
 - p. TACI: Transmembrane Activator en calcium-modulator en Cyclophilin ligand Interactor;
 - q. TRBC1: T cell receptor beta constant 1;
 - r. RCR: replicatiecompetent retrovirus;
 - s. SD: splice donor;
 - t. SA: splice acceptor;
 - u. HIV: humaan immunodeficiëntievirus;
 - v. HTLV: humaan T-cel-lymfotroop virus;
 - w. GMP: Good Manufacturing Practices;
 - x. 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.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

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 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 524 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.

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 Inspectie Leefomgeving en Transport gemeld te worden.
4. Iedere onvoorziene omstandigheid die de werkzaamheden betreft zoals beschreven onder II moet onverwijld aan de Inspectie Leefomgeving en Transport worden gemeld. De gegevens voor het melden staan vermeld op de website van de Inspectie Leefomgeving en Transport en op de website van Bureau GGO.

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 Waterstaat, p.a. Directie Veiligheid en Risico's, Postbus 20901, 2500 EX, Den Haag.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-002_000.bes.1

15 januari 2018,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN WATERSTAAT,

namens deze,

het afdelingshoofd Veiligheid en Risico's



dr. Dick Jung