



> 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 17-004_000.bes.1

Uw kenmerk

Beschikking

GGO IM-MV 17-004_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De toenmalige Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu heeft op 16 juni 2017 een aanvraag, gedateerd 15 juni 2017, van Stichting Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, te Amsterdam ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 17-004.

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 genetisch gemodificeerde bacteriën via de blaas worden toegediend aan patiënten met blaaskanker (*Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*, NMIBC). Het doel hiervan is het opwekken van een afweerreactie tegen de blaastumor.

1.3 De genetisch gemodificeerde bacteriën zijn afgeleid van *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette Guérin) stam. De *M. bovis* BCG stam mist de genomische sequentie genaamd *Region of Difference* (RD) 1 en is ten opzichte van wildtype *M. bovis* sterk geattenuëerd. Deze *M. bovis* BCG stam wordt sinds 1976 als immuuntherapie gebruikt tegen blaaskanker (NMIBC). De genetisch gemodificeerde *M. bovis* BCG stam brengt het listeriolysine eiwit afkomstig van *Listeria monocytogenes* tot expressie. De bacteriën worden aan de patiënten gegeven met de verwachting dat ze een afweerreactie tegen de blaastumor kunnen opwekken. Het doel van de klinische studies is om de veiligheid en effectiviteit van een toediening van de genetisch gemodificeerde bacteriën in de blaas te testen in patiënten met NMIBC na behandeling met standaard BCG therapie om zodoende een verbeterde therapie tegen blaastumoren 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 24 augustus 2017, op 18 oktober 2017 en op 10 november 2017.

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

3.5 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.

3.6 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 van Infrastructuur en Waterstaat (hierna: de Staatssecretaris) in aanmerking de

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

opmerkingen die andere lidstaten van de Europese Unie hebben gemaakt (artikel 3.10, tweede lid, tweede volzin, van het Besluit ggo).

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

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

4.1. Het uitgangsgo (M. bovis BCG stam)

Algemeen:

De *M. bovis* BCG stam wordt gebruikt als vaccin ter voorkoming van tuberculose. BCG is ten opzichte van het virulente wildtype *M. bovis* sterk geattenuëerd. De BCG stam mist de genomische sequentie genaamd *Region of Difference* (RD) 1. Het ontbreken van de RD regio wordt algemeen verondersteld als oorzaak van de attenuatie van *M. bovis* BCG stammen. Diverse substammen van *M. bovis* BCG zijn geregistreerde medicijnen met een bekend veiligheidsprofiel.

Buiten de gastheer van de *M. bovis* BCG stam (gevaccineerde zoogdieren, blaaskankerpatiënten behandeld met *M. bovis* BCG stam) is er geen significante replicatie van de bacterie. Verspreiding van *M. bovis* BCG in het milieu is voor zover bekend nooit waargenomen.

Infectie, replicatie en uitscheiding

De *M. bovis* BCG stam wordt sinds 1976 als immuuntherapie gebruikt voor blaaskanker (NMIBC). Een mogelijke bijwerking van het BCG vaccin bij toediening in de blaas is irritatie van de blaas in 50-90% van de behandelde patiënten. Deze bijwerking kan symptomatisch worden behandeld. Een andere mogelijke bijwerking is griepachtige verschijnselen. In minder voorkomende gevallen kunnen ernstige bijwerking optreden zoals sepsis.

In geval van infectie worden onder andere macrofagen geïnfecteerd. Bij toediening in de blaas kan de *M. bovis* BCG stam worden uitgescheiden via de urine.

4.2. De modificaties (UreC deletie, Ag85B-listeriolysine fusiegen introductie)

In het ggo, VPM1002BC, is het *urease C* (*UreC*) gen deels verwijderd. In het *UreC* gen is het *Listeriolysine* gen van *L. monocytogenes* gekloneerd. Listeriolysine is een porievormend eiwit. Aan het 5' uiteinde is het *listeriolysine* gen gefuseerd aan de antigen (Ag) 85B signaalsequentie (afkomstig van *M. bovis*), welke zorgt voor secretie van het listeriolysine eiwit.

Door de insertie van het *Ag85B-listeriolysine* fusiegen is het *ureC* gen in het ggo niet meer actief. Het listeriolysine eiwit zorgt voor perforatie van het fagosomale membraan, waardoor antigenen van het ggo vrijkomen in het cytosol. In het cytosol kunnen vervolgens de antigenen van het ggo aan antigeen-presenterende cellen worden gepresenteerd, waardoor een T-cel gemedieerde immuunreactie wordt gestart. Deze immuunreactie is naar verwachting beter dan de immuunreactie die ontstaat in geval van de *M. bovis* BCG stam. De modificaties spelen geen rol in gastheerspecificiteit.

4.3. Het ggo (VPM1002BC)

Constructie

Voor de constructie van het ggo is gebruik gemaakt van homologe recombinatie. Insertie van het *Ag85B-listeriolysine* fusiegen wordt bewerkstelligd door introductie van een vector (pVEP2003) die de Ag85B-listeriolysine sequentie bevat gelegen tussen homologe regio's van urease C. Tussen de urease C homologe regio's is tevens een antibioticaresistentiegen aanwezig. Deze wordt geflankeerd door zogenaamde $\gamma\delta$ -resolvase herkenningssites die, na selectie van de juiste kloon, deletie van dit antibioticaresistentiegen mogelijk maken. Deletie van het antibioticaresistentiegen gebeurt met behulp van een enzym ($\gamma\delta$ -resolvase). Dit wordt bewerkstelligd door tijdelijke introductie van een plasmide (pWM19) dat dit enzym tot expressie brengt. Dit plasmide pWM19 kan zich alleen handhaven in *M. bovis* onder specifieke

Ons kenmerk

IM-MV 17-004_000.bes.1

groeicondities. Door de toegepaste groeicondities is er een 'schone' mutant gecreëerd, waarbij enkel het *Ag85B-listeriolysine* fusiegen en één resolvase herkenningsite aanwezig zijn in het deels gedeleteerde *UreC* gen.

Virulentie en stabiliteit

Het ggo kan geen ziekten als tuberculose veroorzaken, aangezien de genen die ziekte veroorzaken afwezig zijn. De deletie van het *UreC* gen heeft geen significante invloed op de overleving van het ggo ten opzichte van *M. bovis* BCG. Echter, de introductie van listeriolysine leidt tot de dood van de gastheercel waardoor het ggo zich niet verder kan verspreiden. Hierdoor is het ggo geattenuëerd ten opzichte van *M. bovis* BCG.

Er is geen genetische instabiliteit waargenomen in de gemodificeerde regio van het ggo gedurende meerdere passages. Vier opeenvolgende klinische batches zijn geanalyseerd door sequentieanalyse, waaruit blijkt dat de geïntroduceerde sequentie volledig identiek is aan de referentiesequentie.

Het ggo kan zich vanuit de patiënt verspreiden via urine, sperma, door contact met de genitale lichaamszone en in theorie via bloed en sputum. Het ggo kan zich echter niet vermeerderen buiten de gastheer.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in de gemeente Amsterdam. In totaal zullen maximaal 39 patiënten worden geïncubeerd.

In deze studie wordt VPM1002BC druppelsgewijs in de blaas van patiënten toegediend (instillatie). De patiënten krijgen maximaal $19,2 \times 10^8$ kolonie-vormende eenheden (colony-forming units, CFU) toegediend per 50 mL per instillatie met een maximum van 15 instillaties.

Het ggo wordt gevriesdroogd aangeleverd met 1 tot $19,2 \times 10^8$ CFU per ampul.

Oplossen van het ggo gebeurt met een gesloten systeem. De kans op verspreiding van het ggo tijdens de toedieningsprocedure wordt geminimaliseerd, bijvoorbeeld doordat de patiënt tijdens de behandeling plaats neemt op een vloeistof absorberende mat die aan de onderkant niet vloeistofdoorlatend is. Na toediening van het ggo wordt 5 mL natriumchloride toegediend om ervoor te zorgen dat alle ggo-vloeistof die zich in de katheter bevindt wordt toegediend in de blaas. Na toediening wordt de katheter verwijderd, waarbij de vloeistofabsorberende mat om de katheter wordt gevouwen om morsen zo veel mogelijk te voorkomen. De patiënt krijgt incontinentiemateriaal om verspreiding van het ggo te voorkomen. Dit incontinentiemateriaal wordt behandeld als besmet materiaal indien urineverlies optreedt. Tijdens toediening zal het medisch personeel handschoenen en beschermende kleding dragen. Eén uur na behandeling zal de patiënt urineren in een fles die een desinfecterend chloorhoudend middel bevat. Op dit tijdstip wordt verwacht dat het meeste VPM1002BC uitgescheiden wordt via de urine. Na 15 minuten incubatietijd zal de urine worden doorgespoeld door het toilet. De patiënt verblijft tijdens de behandeling een aantal uren in het behandelcentrum. Patiënten worden geïnstrueerd gedurende de studie en tot 6 maanden na de laatste behandeling een condoom te gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

Productie van het ggo vindt plaats buiten Nederland en maakt geen deel uit van de onderhavige vergunning. Productie vindt plaats volgens *Good Manufacturing Practices* (GMP).

Productie van VPM1002BC is een continu proces. Het product wordt gecontroleerd op bacterie-dichtheid, aantal CFU en microbiologische tests alvorens het wordt uitgevuld in ampullen en gevriesdroogd. Afwezigheid van het hygromycine resistentiegen en aanwezigheid van het listeriolysine-coderende gen in de correcte oriëntatie wordt bevestigd middels PCR testen, waarbij aanwezigheid van fragmenten van specifieke

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

grootte de identiteit van het ggo bevestigen. Voorafgaand aan vrijgifte wordt getest op contaminatie met bacteriën en schimmels en virulente mycobacteria. Een batch wordt verworpen indien er micro-organismen worden aangetoond met uitzondering van mycobacterium.

Het Vervoer

Het ggo wordt gevriesdroogd vervoerd naar het ziekenhuis. Het ggo wordt bewaard in een afgesloten vriezer in een ruimte met beperkte toegang. Transport naar het ziekenhuis en binnen het ziekenhuis vindt plaats conform bijlage 1 van de Regeling ggo milieubeheer 2013.

Monstername en analyse

Monsterafname, opslag en verwerking in het NKI-AVL maken deel uit van de onderhavige vergunning. Monsterafname van urine, bloed, blaasbipten en blaasspoeling vinden plaats op meerdere tijdstippen na behandeling, maar altijd voorafgaand aan instillatie met VPM1002BC, of minimaal 7 dagen na de laatste instillatie. Vierentwintig uur na instillatie kan geen VPM1002BC meer worden gedetecteerd in urine van behandelde patiënten. Aangezien monsterafname altijd minimaal vierentwintig uur na een instillatie plaatsvindt, wordt verwacht dat in de monsters geen ggo meer aanwezig is. Derhalve worden tijdens monsterafname, analyse, verwerking van de monsters in het laboratorium en afvalverwerking geen extra voorzorgsmaatregelen getroffen ten opzichte van reguliere ziekenhuismonsters. Bloedmonsters worden genomen door venepunctie. Urine wordt verzameld door de patiënten in speciale bekertjes. Blaasbipten worden afgenomen door middel van cytoscopie of transurethrale endoscopische chirurgie. Blaasspoelingmonsters worden tegelijkertijd met deze procedures afgenomen.

Afval en besmet materiaal

Al het materiaal dat in contact is geweest met het ggo dat gebruikt is tijdens bereiding en toediening van VPM1002BC, inclusief materiaal gebruikt om eventueel gemorst VPM1002BC op te ruimen, zal worden behandeld als biologisch gevaarlijk afval en als zodanig worden afgevoerd. Dit zijn bijvoorbeeld spuitjes, flesjes, handschoenen en absorptiemateriaal. Ongebruikt ggo materiaal zal na afloop van de studie afgevoerd worden als biologisch, mogelijk infectieus afval. (Mogelijk) besmet materiaal wordt getransporteerd in lekvrije, luchtdichte vaten voor eenmalig gebruik. De vaten worden in een afsluitbare container opgeslagen alvorens transport naar de verbrandingsinstallatie. De behandelkamer en eventuele besmette oppervlakten worden na de behandeling gedesinfecteerd met een gevalideerd desinfecterend middel.

Bloedmonsters en alle materialen die in contact zijn geweest met deze monsters worden afgevoerd als specifiek ziekenhuis afval. De urinemonsters worden door het toilet gespoeld.

4.6. Interactie met het milieu

Het ggo dat in deze studie aan patiënten toegediend wordt is gebaseerd op de *M. bovis* BCG stam. Het ggo kan zich vanuit de patiënt verspreiden via urine, sperma, door contact met de genitale lichaamszone en in theorie via bloed en sputum. Op basis van klinische studies wordt verwacht dat het ggo slechts tijdelijk (maximaal 24 uur) aanwezig is in de urine van behandelde patiënten. Systemische verspreiding van het ggo is tot op heden niet waargenomen. Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de literatuur voor verspreiding van *M. bovis* BCG via bloed of andere menselijke excreten, of voor seksuele transmissie, indien dit is toegediend door instillatie. Seksuele transmissie wordt ook niet verwacht voor het ggo, maar kan niet volledig worden uitgesloten.

VPM1002BC kan buiten de gastheer niet vermeerderen en zal niet persisteren in het milieu. De modificaties zijn stabiel geïntegreerd in het ggo.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

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.

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

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

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 het ggo is het merendeel van het *Urec* gen verwijderd en vervangen door het *Ag85B-listeriolysine* fusiegen. Als gevolg van de geïntroduceerde aanpassingen is het ggo in vergelijking met de *M. bovis* BCG stam minder persistent in macrofagen, de natuurlijke gastheercellen van *Mycobacterium*. Derhalve wordt een gelijke of kortere overlevingstijd van het ggo voorspeld in vergelijking met *M. bovis* en wordt ook de kans op transmissie van het ggo kleiner geacht dan die van *M. bovis* BCG.

VPM1002BC blijft na toediening met name lokaal in de blaas aanwezig, maar zou theoretisch naar het bloed en de longen zou kunnen verspreiden. Systemische verspreiding van het ggo is, onder andere in een fase I klinische studie, tot op heden niet waargenomen. Vierentwintig uur na toediening is VPM1002BC niet meer in de urine aanwezig. Het ggo kan zich niet vermeerderen buiten de gastheer (in dit geval de gevaccineerde patiënt) en zal niet persisteren in het milieu.

Het ggo kan zich vanuit de patiënt verspreiden via urine, sperma, door contact met de genitale lichaamszone en in theorie via bloed en sputum. Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de literatuur voor verspreiding van *M. bovis* BCG via bloed of andere menselijke excreten, of voor seksuele transmissie, indien dit is toegediend door instillatie.

Genoverdracht en complementatie

Er zijn geen genetische vectoren bekend die voorkomen in mycobacteria, waaronder ook BCG. Gentransfer op basis van vectoren is daarom niet aan de orde. De kans op uitwisseling van de deleties is zeer klein, aangezien horizontale gentransfer tussen BCG, *M. bovis* en *M. tuberculosis* is onder experimentele condities nooit waargenomen. Dit geldt ook voor onderzochte genetisch gemodificeerde BCG stammen.

De geïntroduceerde modificatie in het *UreC* gen is gelokaliseerd op het bacteriële chromosoom. Eventuele homologe recombinatie tussen het ggo en de *M. bovis* BCG stam zal alleen resulteren in reciproke uitwisseling. Aan een dergelijke uitwisseling zijn geen gevolgen verbonden, omdat de ontstane stammen identiek zijn aan de uitgangsstammen.

Theoretisch kan ook homologe recombinatie optreden tussen VPM1002BC en andere mycobacteria stammen. Ook dit resulteert in een reciproke uitwisseling, waarbij deze mycobacteria stammen geen functioneel *ureC* tot expressie zullen brengen, maar het *Ag85B-listeriolysine* fusie-eiwit. Dit resulteert zeer waarschijnlijk in verminderde invasiviteit en persistentie ten opzichte van de wildtype mycobacteria stammen waarvan deze recombinant is afgeleid.

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

VPM1002BC brengt in plaats van het UreC eiwit een Ag85B-listeriolysine fusie-eiwit tot expressie. VPM1002BC wordt in de blaas van patiënten met blaaskanker toegediend. Naar verwachting leidt dit tot een T-cel gemedieerde immuunreactie, die beter is dan de immuunreactie die gestart wordt in geval van de *M. bovis* BCG stam en daarmee kan bijdragen aan een verbeterd antitumor effect.

Deletie van *UreC* en insertie van het *Ag85B-listeriolysine* fusiegen resulteert in een ggo dat geattenuëerd is t.o.v. de *M. bovis* BCG stam waarvan het ggo is afgeleid. De modificaties hebben geen invloed op het weefseltropisme en het gastheerbereik van het ggo.

Het ggo kan geen ziekten als tuberculose veroorzaken, aangezien in de *M. bovis* BCG stam waarvan deze is afgeleid de genen die ziekte veroorzaken reeds afwezig zijn.

Blootstelling aan de *M. bovis* BCG stam of het ggo kan een immuunreactie opwekken. De *M. bovis* BCG stam kan tot de volgende bijwerkingen leiden indien toegediend door middel van instillatie: bloed in de urine, pijn bij het plassen, blaasontsteking, koorts, huiduitslag, moeheid. Ook kunnen systemische infectie en sepsis optreden. In immuungecompromitteerde individuen moet voorzichtig worden omgegaan met behandeling met *M. bovis* BCG stam vanwege de kans op BCG-gerelateerde infecties. Dezelfde effecten kunnen mogelijk optreden na toediening van VPM1002BC. Gezien de pre-klinische en klinische data van studies met VPM1002BC wordt verwacht dat de ernst van deze bijwerkingen sterk verminderd is.

5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect

De kans op bijwerkingen is naar verwachting sterk verminderd ten opzichte van de *M. bovis* BCG stam, zoals blijkt uit pre-klinische en klinische data. Uit een fase I klinische studie blijkt dat systemische verspreiding van het ggo niet is waargenomen. Bovendien is in geen van de urinemonsters van behandelde patiënten VPM1002BC detecteerbaar 24 uur na toediening.

Het ggo kan zich vanuit de patiënt verspreiden via urine, sperma, door contact met de genitale lichaamszone en in theorie via bloed en sputum. Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de literatuur voor verspreiding van *M. bovis* BCG via bloed of andere menselijke excreten, of voor seksuele transmissie, indien dit is toegediend door instillatie. Echter, seksuele transmissie kan niet volledig worden uitgesloten.

De kans op accidentele injectie is verkleind doordat tijdens reconstitutie en toediening gebruik wordt gemaakt van een gesloten systeem. Indien na accidentele injectie behandeling nodig is, is er geschikte medicatie beschikbaar.

VPM1002BC kan buiten de gastheer niet vermeerderen en zal niet persisteren in het milieu.

Geconcludeerd kan worden dat het optreden van mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu onwaarschijnlijk 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 onwaarschijnlijk zijn. VPM1002BC kan buiten de gastheer niet vermeerderen en zal in het milieu niet persisteren. Verspreiding van het ggo via bloed of andere menselijke excreten, of via seksuele transmissie, wordt niet verwacht. Echter, seksuele transmissie kan niet volledig worden uitgesloten.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

Hoewel de kans nagenoeg verwaarloosbaar klein is dat het ggo zich kan verspreiden naar derden via seksuele transmissie, en daarmee mogelijk schadelijke effecten in derden niet volledig kunnen worden uitgesloten, is een risicobeheersmaatregel nodig. In de aanvraag is opgenomen dat patiënten die behandeld zijn worden geïnstrueerd gedurende de studie en tot 6 maanden na de laatste behandeling een condoom te gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap.

Met inachtneming van deze risicobeheermaatregel wordt het algehele risico van deze klinische studie met VPM1002BC verwaarloosbaar klein.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_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 het ggo buiten de gastheer niet kan vermeerderen. Als gevolg van de geïntroduceerde modificaties is het ggo ten opzichte van de *M. bovis* BCG stam geattenuëerd. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het ggo én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is 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. Het ggo is kan buiten de gastheer niet vermeerderen en zal in het milieu niet persisteren. Als gevolg van de geïntroduceerde modificaties is het ggo ten opzichte van de *M. bovis* BCG stam geattenuëerd. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het ggo én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is 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 geïntroduceerde modificaties zijn stabiel geïntegreerd in het chromosoom van de bacterie. Eventuele homologe recombinatie tussen het ggo en andere mycobacteria stammen zal alleen resulteren in reciproke uitwisseling, waarbij deze mycobacteria stammen geen functioneel ureC tot expressie zullen brengen, maar het Ag85B-listeriolysine fusie-eiwit. Dit resulteert zeer waarschijnlijk in verminderde invasiviteit en persistentie ten opzichte van de wildtype mycobacteria stammen waarvan deze recombinant is afgeleid. De kans dat overdracht van selectieve voordelen of nadelen plaatsvindt, waardoor mogelijke schadelijke effecten optreden, is verwaarloosbaar klein.

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

De waarschijnlijkheid van milieueffecten op niet-doelwitorganismen bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. Het ggo kan buiten de gastheer niet vermeerderen en zal in het milieu niet persisteren. Als gevolg van de geïntroduceerde modificaties is het ggo ten opzichte van de *M. bovis* BCG stam geattenuëerd. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het ggo én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is met inachtneming van de risicobeheersmaatregel verwaarloosbaar klein.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

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. Het ggo kan buiten de gastheer niet vermeerderen en zal in het milieu niet persisteren. Als gevolg van de geïntroduceerde modificaties is het ggo ten opzichte van de *M. bovis* BCG stam geattenuëerd. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het ggo én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is met inachtneming van de risicobeheersmaatregel verwaarloosbaar klein.

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 blaaskanker te ontwikkelen. Hierdoor zal het arsenaal aan mogelijke behandelingen voor blaaskankerpatiënten toenemen. Hier zijn geen nadelige gevolgen voor mens of milieu aan verbonden.

7. ADVIES

Op 11 januari 2018 heeft de COGEM geadviseerd (CGM//180111-01) over de onderhavige ontwerpbesluit. De COGEM geeft aan dat het ggo gebaseerd is op een in het laboratorium gegenereerde laag pathogene ouderstam. Deze ouderstam komt niet van nature voor en verspreiding in het milieu hiervan is nog nooit waargenomen. Het ggo brengt het *listeriolysine* gen tot expressie waardoor het zich minder lang kan handhaven in het lichaam dan de uitgangsstam. De COGEM beschouwt het ggo als verzwakt ten opzichte van de BCG ouderstam en is van oordeel dat de gg-stam apathogeen is voor mens en dier. De COGEM is van oordeel dat met inachtneming van de door de aanvragers gestelde aanvullende voorwaarden de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met gg-BCG verwaarloosbaar klein zijn.

8. ZIENSWIJZEN

Naar aanleiding van de kennisgeving van de aanvraag en de ontwerpbesluit zijn zienswijzen 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. Tevens worden de zienswijzen ondersteund door 18 anonieme indieners.

1. De indieners van de zienswijze dringen 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//180111-01) 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 indieners van de zienswijze verwijzen 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 indieners van de zienswijze verwijzen 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//180111-01) 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 indieners van de zienswijze verwijzen naar een fragment van een vraaggesprek met Jan Storms waarin gesteld wordt dat het idee achter genetische manipulatie volkomen achterhaald is door talloze ontdekkingen in de genetica.

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//180111-01) 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 indieners van de zienswijze vinden het onethisch dat een medische gentech proef met gentech bacteriën goedgekeurd worden die in een eerdere fase is uitgeprobeerd op allerlei dieren waaronder op apen en bovendien op "healthy newborns" uit Zuid-Afrika? Gezonde en zieke pas geboren baby's met en zonder HIV uit Zuid-Afrika als proefkonijntjes.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden. Overeenkomstig artikel 9.2.2.3, tweede lid Wet

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

milieubeheer kan een vergunning slechts in het belang van de bescherming van mens en milieu worden geweigerd.

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).

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

6. De indieners van de zienswijze vragen zich af of de moeders wel weten wat voor proef dit is? Daarbij wordt verwezen naar een dengue vaccine programma in de Filipijnen en dat de kinderen ingeënt worden met een oraal polio vaccin en andere vaccins, waar aluminium in zit. Recente wetenschappelijke onderzoeken wijzen steeds meer op het feit, dat aluminium en kwik voor autisme zouden kunnen zorgen bij kinderen. Hierbij worden ook fragmenten aangehaald van Robert Kennedy en zijn strijd tegen vaccins, evenals een uitspraak van Donald Trump.

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

De mogelijke risico's voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

7. De indieners van de zienswijze vragen zich af waar het advies is van de CCMO? Zijn die wel geraadpleegd? Zij worden in de ontwerpbeschikking niet genoemd.

Reactie: Het onderzoeksvoorstel wordt door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Deze toets staat los van de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden.

8. De indieners van de zienswijze geven aan dat enorm vaak de termen "naar verwachting, geen aanwijzingen gevonden en onwaarschijnlijk" worden gebruikt in de aanvraag. Zij vinden dit geen hard wetenschappelijk bewijs.

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//180111-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

9. De indieners van de zienswijze zijn 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.

10. De indieners van de zienswijze vinden 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.

11. De indieners van de zienswijze schrijven dat in het programma Slimme en Gezonde stad IenW op zoek gaat naar slimme oplossingen voor een gezonde,

duurzame en leefbare stad. Dat doet IenW samen met steden, bedrijven, en instellingen en maatschappelijke organisatie. Waarom laat u dan proeven doen in een groot ziekenhuis van een grote stad waarbij gentech organismen mogelijk kunnen ontsnappen ook omdat patiënten na afloop van de vaccinatie naar huis mogen?

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//180111-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Dit houdt ook in dat behandelde proefpersonen na afloop van de vaccinatie naar huis mogen.

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

12. De indieners van de zienswijze geven aan dat ze een studie die beschreven wordt in de aanvraag niet op internet bij de aanvraag kunnen vinden. Het gaat om het artikel "Safety and Immunogenicity of the Recombinant Mycobacterium bovis BCG Vaccine VPM1002 in HIV-Unexposed Newborn Infants in South Africa" van André G. Loxton.

Reactie: In de vergunning aanvraag wordt een opsomming gemaakt van diverse preklinische en klinische studies die in andere landen zijn uitgevoerd met het ggo. Van deze studies heeft de aanvrager een samenvatting geleverd met informatie die relevant is voor de milieurisicobeoordeling. Hierbij is niet expliciet verwezen naar het artikel van A.G. Loxton, waardoor dit artikel niet is bijgevoegd door de aanvrager.

13. De indieners van de zienswijze hebben commentaar op de studie die is uitgevoerd in Zuid-Afrika. Er is geen controlegroep met baby's die helemaal niet wordt ingeënt. (Een placebo is bij baby's niet relevant). Wel is er in deze studie een groep die een vaccin (BCG) krijgt waarvan al bekend is dat het (ernstige) bijwerkingen geeft. Waarom doet men dit deze pasgeborenen aan? Is het niet veel effectiever om de leefomstandigheden hygiënischer te maken? En te zorgen voor onbesmet water?

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op de studie opzet en de mogelijke bijwerkingen. 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 mogelijke risico's 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).

14. De indieners van de zienswijze geven aan dat er ook wat mis kan gaan met studies en verwijzen naar een gentechproef in India en ook het vaccin Dengvaxia.

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

15. De indieners van de zienswijze vragen zich af waarom er geen zienswijzen op GGO aanvragen via e-mail ingediend kunnen worden. Andere ministeries bieden die mogelijkheid om via email te reageren al lang.

Reactie: Zienswijzen kunnen mondeling of schriftelijk ingediend worden. Voor schriftelijke zienswijzen geldt dat deze ondertekend moeten zijn en van een datum, naam en adres voorzien zijn. Aangezien deze zienswijze geen betrekking op de onderhavige studie heeft wordt verder niet inhoudelijk op deze zienswijze ingegaan.

16. De indieners van de zienswijze vragen zich af waarom zij de verslagen van de verrichte werkzaamheden van de (medische) gentech proeven in de GGO Vergunningendatabase niet meer in kunnen zien?

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

17. De indieners van de zienswijze willen weten wanneer de wettelijke regelgeving m.b.t. nieuwe technieken zoals Crispr-Cas9, gene drive ed. definitief wordt aangepast? De indieners vinden dat er een moratorium moet gelden voor deze nieuwe technieken. Ze zijn te krachtig en te gevaarlijk. Een groot aantal bezorgde wetenschappers hebben zich in 2016 uitgesproken voor een moratorium. Maar zwaar gesponsorde tegenkrachten willen die niet. Dit is ernstig.

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

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

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

9. OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Er zijn geen opmerkingen ontvangen.

10. CONCLUSIE

Het ggo dat aan de patiënten wordt toegediend bestaat uit gemodificeerde *M. bovis* BCG bacteriën, waarin het merendeel van het *Urec* gen is verwijderd en vervangen door het *Ag85B-listeriolysine* fusiegen. Als gevolg van de geïntroduceerde aanpassing is het ggo in vergelijking met de *M. bovis* BCG stam geattenuëerd. Het ggo wordt aan de patiënten gegeven met de verwachting dat deze een afweerreactie tegen een blaastumor kan opwekken. Het ggo kan zich vanuit de patiënt verspreiden via urine, sperma, door contact met de genitale lichaamszone en in theorie via bloed en sputum. Het ggo kan zich echter niet vermeerderen buiten de gastheer en zal niet persisteren in het milieu. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het ggo én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is met inachtneming van de risicobeheersmaatregel 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 redenen om de aangevraagde werkzaamheden te weigeren.

Naar aanleiding van deze overwegingen zal de vergunning worden verleend.

Besluit

- I. Aan de Stichting Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, 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 17-004_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. NMIBC: Non-Muscle Invasive Bladder Cancer;
 - g. *M. bovis*: *Mycobacterium bovis*;
 - h. BCG: Bacille Calmette Guérin;
 - i. RD: *Region of Difference*;
 - j. *L. monocytogenes*: *Listeria monocytogenes*;
 - k. UreC: urease C;
 - l. VPM1002BC: *Mycobacterium bovis* rBCG Δ ureC::Hly⁺, de volledige naam van het ggo;
 - m. Ag85B: antigen 85B;
 - n. GMP: Good Manufacturing Practices;
 - o. CFU: colony-forming unit (kolonie-vormende eenheden).
2. Voor het overige zijn de definities van het Besluit ggo en de Regeling ggo op deze vergunning van toepassing.
3. Bij ieder voorschrift van deze vergunning kunnen, met het oog op de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu, door de Staatssecretaris nadere eisen worden gesteld. De vergunninghouder dient aan de gestelde nadere eisen te voldoen.

Artikel 2. Algemene voorschriften

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

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

Artikel 3. Bijzondere voorschriften

1. Patiënten dienen effectieve contraconceptie in de vorm van een fysiek barrièremiddel in acht te nemen gedurende de studie en tot zes maanden na de laatste behandeling.

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

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.

Ons kenmerk
IM-MV 17-004_000.bes.1

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.

25 januari 2018,

DE STAATSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN WATERSTAAT,

namens deze,

het afdelingshoofd Veiligheid en Risico's



dr. Dick Jung