

> 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 15-013_000.bes.1

Uw kenmerk

Beschikking GGO IM-MV 15-013_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu (hierna: de Staatssecretaris) heeft op 16 december 2015 een aanvraag, gedateerd 14 december 2015, van de Stichting Katholieke Universiteit, te Nijmegen ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 15-013.

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 patiënten met Stargardt maculaire degeneratie (SMD) subretinaal worden geïnjecteerd met een genetisch gemodificeerde lentivirale vector welke de ATP Binding Cassette A4 (ABCA4) transporter tot expressie brengt. Het doel hiervan is de expressie van functioneel ABCA4 in fotoreceptorcellen te faciliteren en daarmee het defecte transport van retinal en vergelijkbare retinoïden te corrigeren, waardoor vorming en ophoping van schadelijke bisretinoïden die leiden tot degeneratie van fotoreceptoren voorkomen wordt.

1.3 In deze studie wordt een lentivirale vector gebaseerd op *Equine Infectious Anemia Virus* (EIAV), SAR422459, gebruikt. In deze vector is ABCA4 gekloneerd. De virale vector is door verwijdering van een aantal virale genen replicatiedeficiënt gemaakt, waardoor het virus zich in de cel niet kan vermenigvuldigen. Het doel van de klinische studie is om de veiligheid van, tolerantie voor en biologische werkzaamheid van oplopende doses SAR422459 te testen om zodoende een nieuwe therapie te ontwikkelen tegen SMD.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in de gemeente Nijmegen.

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 maart 2016, op 1 augustus 2016 en op 3 oktober 2016.

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

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

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

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.

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

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

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

4.1. Het uitgangsgenoom (EIAV)

Algemeen:

De virale vector die in deze studie wordt gebruikt is gebaseerd op het *Equine Infectious Anemia Virus* (EIAV). Dit virus behoort tot de familie *Retroviridae* en het genus *Lentivirus*. Het wildtype EIAV genoom bevat sequenties coderend voor de structurele genen *gag*, *pol* en *env*, en de regulatoire genen *tat*, *rev* en *S2*. 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 lentivirale RNA. Verder bevat het EIAV genoom cis-acterende sequenties betrokken bij virale replicatie en genexpressie: de *primer binding site* (PBS), het *packaging signaal* (ψ), de *polypurine tract* (PPT), de *central polypurine tract* (cPPT) en het *Rev response element* (RRE). Het gastheerbereik van EIAV is beperkt tot equidae (paarden, pony's, ezels, muil dieren en zebra's). EIAV infecteert onder andere macrofagen. EIAV wordt veelal verspreid via bloedzuigende insecten zoals vliegen, maar kan ook van paard op paard worden overgedragen door bijvoorbeeld aerosolen. Verspreiding kan ook gebeuren van merrie naar ongeboren veulens gedurende de zwangerschap. Infectie met EIAV wordt gekarakteriseerd door een acute fase waarbij viremie, koorts en trombocytopenie optreden, gevolgd door een chronische fase gekarakteriseerd door terugkerende viremie, anemie, gewichtsverlies en oedeemvorming. Gedurende de acute fase van ziekte kan het dier overlijden, echter dit komt zeer weinig voor en is geassocieerd met hoge virusreplicatie. Het merendeel van de geïnfecteerde dieren wordt chronisch drager van het pathogeen. EIAV is geen humaanpathogeen en kan niet op mensen worden overgedragen.

Infectie, replicatie en uitscheiding

In de genetisch gemodificeerde lentivirale vector is ongeveer 90% van de EIAV sequenties verwijderd om een replicatiedeficiënte lentivirale vector te produceren. Het virusdeeltje kan slechts éénmaal een cel infecteren, waardoor het effect uitdovend zal zijn. Door het gebruik van het *Vesicular Stomatitis Virus* glycoproteïne (VSV-G) envelop eiwit is het tropisme van de vector verbreed. VSV-G gepseudotyperde lentivirale vectoren hebben een breed gastheerbereik en kunnen de meeste zoogdiercellen, en ook niet-zoogdiercellen, infecteren.

4.2. De modificaties (ABCA4, NeoR)

In de lentivirale vector is een gen gekloneerd dat codeert voor een correct ABCA4. ABCA4, ook bekend als ABCR, is een retina-specifieke adenosine trifosfaat-binding cassette (ABC) transporter. Dit eiwit zorgt voor transport van onder andere retinal in het oog en voorkomt daardoor de vorming van schadelijke stoffen die leiden tot degeneratie van lichtgevoelige fotoreceptoren en pigment cellen. Door expressie van

het correcte ABCA4 eiwit wordt de pathofysiologie die leidt tot Stargardt maculaire degeneratie gestopt of zelfs teruggedraaid. In de vector is ook een Neomycine resistentie (NeoR) sequentie gekloneerd die antibioticaresistentie kan bewerkstelligen. Dit eiwit komt echter niet tot expressie, maar deze sequentie zorgt voor verhoging van de titer van de lentivirale vector tijdens het productieproces.

4.3. Het ggo

Constructie

Voor de constructie van het ggo is een niet-replicerende, recombinante lentivirale vector gebruikt welke gebaseerd is op EIAV. Het betreft hier een zogeheten zelf-inactiverend (SIN) lentiviraal vectorsysteem. De virale vector is ontworpen om het ontstaan van replicatiecompetent lentivirus (RCL) te voorkomen door het transgen en de virale genen coderend voor de eiwitten benodigd voor packaging, reverse transcriptie en integratie te verdelen over drie plasmiden. De sequenties coderend voor de virale genen *env*, *rev*, *tat* en *S2* zijn verwijderd. Verder is er gebruik gemaakt van een heteroloog envelop eiwit en is een codon geoptimaliseerde sequentie voor de genen *gag* en *pol* gebruikt, waardoor sequentie homologie met EIAV geminimaliseerd is.

Virulentie en stabiliteit

Het ggo bestaat uit replicatiedeficiënte lentivirale partikels. Deze virusdeeltjes worden geïnjecteerd in het oog van de patiënt waarna het lentivirale vectorgenoom stabiel geïntegreerd wordt in het genomisch DNA van de doelwitcellen (fotoreceptoren en retinale pigmentcellen). Een virusdeeltje kan een cel slechts éénmaal infecteren. Gezien de normale functie van het ABCA4 eiwit in de oogcellen zijn geen effecten op de EIAV virusbiologie te verwachten. Door het replicatiedeficiënte karakter van de vector is deze verminderd virulent in vergelijking tot het wildtype EIAV.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Radboudumc in de gemeente Nijmegen. In totaal zullen maximaal 500 patiënten worden geïncludeerd. In deze studie wordt het ggo éénmalig toegediend via subretinale injectie. De toegediende dosis zal variëren tussen de 10^4 en 10^7 transducerende eenheden.

Het ggo wordt ingevroren bij de ziekenhuisapotheek bezorgd en ingevroren in een ruimte die goedgekeurd is voor opslag van biologische agentia. De injectiespuit met het ggo zal worden voorbereid in een veiligheidskabinet (klasse II) in een ML-II laboratorium, volgens voorschriften van de ziekenhuisapotheek.

Toediening vindt plaats in een operatiekamer conform de richtlijn gentherapie van de werkgroep infectiepreventie (WIP), en de basismaatregelen infectiepreventie in een operatiekamercomplex worden gehanteerd. Na de injectieprocedure zal het oog afgeplakt worden en wordt de patiënt naar de post-operatieruimte gebracht ter observatie van tenminste één uur.. De volgende dag zal de patiënt terugkomen naar de kliniek waar het oogverband zal worden verwijderd.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie

Productie van de lentivirale vector vindt buiten Nederland plaats en maakt geen deel uit van de onderhavige vergunning.

De lentivirale transfector wordt getransfecteerd in 293T cellen (humane embryonale niercellijn) samen met packaging vectoren coderend voor de gag/pol eiwitten en voor het VSV-G envelop eiwit. De 293T cellen zijn vrij van lentivirus waardoor recombinatie met en complementatie van de virale vector niet mogelijk is. Zowel de cellen gebruikt voor virusproductie als de virusbatch worden voorafgaand aan vrijgifte getest op de aanwezigheid van RCL via een op celweek gebaseerde test. De virusbatch wordt daarnaast ook getest op onder andere identiteit, steriliteit en afwezigheid van mycoplasma, virale verontreinigingen en endotoxines. De virusbatch wordt pas

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

vrijgegeven indien afwezigheid van RCL is bevestigd, de identiteit van de vector is bevestigd, steriliteit is bevestigd en afwezigheid van endotoxine is bevestigd.

Vervoer

Het ggo wordt naar het ziekenhuis vervoerd. Dit maakt geen deel uit van de onderhavige vergunning. Transport van het ggo binnen het ziekenhuis gebeurt conform Bijlage 1 van de Regeling GGO 2013.

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

Monstername en analyse

Monstername van bloed en urine zal op meerdere momenten na toediening van het ggo plaatsvinden. Monsterafname, transport van de monsters in het ziekenhuis, opslag en bewerking maken deel uit van de onderhavige vergunning en zullen uitgevoerd worden conform lokale richtlijnen beschreven in de Richtlijnen veilig werken met biologische agentia en conform de basismaatregelen Hygiëne en Infectie preventie (HIP). Afnomen monsters zullen worden vervoerd in speciale containers in lekvrije plastic zakken. De monsters zullen onder andere worden getest op de aanwezigheid van vector partikels via een kwantitatieve PCR test die het EIAV packaging signaal herkent.

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

Afval en besmet materiaal

Na toediening van het ggo aan de patiënt zullen alle materialen die in aanraking zijn geweest met het ggo, zoals handschoenen en injectiespuiten, worden afgevoerd conform de het ziekenhuisbeleid voor ggo-materialen en biologische materialen en ter verbranding worden aangeboden. In geval van morsen zullen standaard procedures gevolgd worden conform de basismaatregelen HIP. Om besmette oppervlakten te desinfecteren worden deze behandeld met Terralin.

4.6. Interactie met het milieu

Het ggo is replicatie deficiënt en kan buiten de gastheer (de patiënt) niet overleven. In de getransduceerde doelwitcellen in het oog is de lentivirale 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 geïnfecteerd raken met het ggo.

5.2. Het ggo

Persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen

In de genetisch gemodificeerde lentivirale vector is ongeveer 90% van de EIAV sequenties verwijderd. Als gevolg van de deletie van deze sequenties is de lentivirale 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 *Vesicular Stomatitis Virus* glycoproteïne (VSV-G) envelop eiwit is het

tropisme van de vector verbreed. VSV-G gepseudotypeerde lentivirale vectoren hebben een breed gastheerbereik en kunnen de meeste zoogdiercellen, en ook niet-zoogdiercellen, infecteren.

Replicatiecompetent lentivirus (RCL)

Tijdens de productie van de virale vector is er een theoretische kans aanwezig op het ontstaan van RCL. Het betreft hier een zogeheten SIN lentiviraal vectorsysteem dat ontworpen is om het ontstaan van RCL te voorkomen. Hiertoe zijn het transgen en de virale genen verdeeld over drie plasmiden. Voor de generatie van een RCL zijn minimaal twee aparte recombinatie gebeurtenissen nodig.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

De mate van homologie tussen humane retrovirussen en de lentivirale vector is beperkt door deleties en mutaties in de lentivirale vector. Daarom is het onwaarschijnlijk dat in de getransduceerde doelwitcellen in het oog recombinatie optreedt tussen de lentivirale vector en humane retrovirussen die mogelijk in de doelwitcellen aanwezig kunnen zijn. Bovendien zijn de patiënten vrij van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Daarnaast is de lentivirale transfervector zelf-inactiverend (SIN). Dit houdt in dat uit de vector een deel van de 3' LTR, het zogenaamde U3 domein, verwijderd is. Dit reduceert de kans op mobilisatie van de vector uit het genoom van de gastheer. In het geval van een infectie van de getransduceerde cel met een wildtype lentivirus, dan kan de transfervector niet meer worden gemobiliseerd uit het genoom van de gastheercel.

In theorie is er ook een mogelijkheid tot het ontstaan van RCL door recombinatie van de virale vector met humane endogene retrovirale (HERV) sequenties. HERV sequenties zijn aanwezig in het humane genoom. De meerderheid van de HERVs zijn gerelateerd aan betaretrovirussen, maar ook sequenties gerelateerd aan gammaretrovirussen zijn geïdentificeerd. Voor recombinatie tussen de virale vector en HERVs is de aanwezigheid van sequentie homologie noodzakelijk. De virale vector bevat slechts een gedeelte van het lentivirale genoom (de LTR's en het packaging signaal), waardoor recombinatie onwaarschijnlijk is.

Tenslotte wordt voorafgaand aan vrijgifte de virusbatch getest op de aanwezigheid van RCL via een op celweek gebaseerde test.

De kans dat er daadwerkelijk een infectieus RCL aanwezig is in de virusbatch, of ontstaat in de patiënt is op grond van de bovenstaande overwegingen verwaarloosbaar klein.

Verspreiding van vrije virusdeeltjes

Na transductie van de doelwitcellen in het oog is er een kans aanwezig dat er vrije virusdeeltjes aanwezig zijn die vanuit de patiënt in het milieu terecht kunnen komen via bloed, urine of traanvocht. Mocht na toediening van de virale partikels aan de patiënt lekkage in de bloedbaan plaatsvinden, dan zal de vector zich waarschijnlijk niet kunnen verder verspreiden in het lichaam aangezien het ggo geïnactiveerd wordt door het humane immuunsysteem. Detectie van vector partikels en getransduceerde cellen gebeurt middels een kwantitatieve PCR methode die het EIAV packaging signaal herkent. Tot op heden zijn 23 patiënten behandeld met de virale vector. In geen van de bloed of urine monsters van deze patiënten zijn vector componenten aangetroffen boven de kwantificeerbare detectielimiet van de PCR test. In traanvocht van het geïnjecteerde oog van primaten, getest één of twee dagen na injectie, is geen vector gedetecteerd. In de patiënt zal het aantal vrije virusdeeltjes iedere dag met een factor $2^{2.4}$ afnemen, uitgaande van een halfwaardetijd van lentivirale vectoren van 10 uur. De kans dat er vanuit de patiënt vrije virusdeeltjes terechtkomen in het milieu is verwaarloosbaar klein. Mocht dit toch gebeuren, dan kunnen de virusdeeltjes alleen overleven als ze via direct bloed-bloed contact worden overgedragen. De kans op nadelige effecten van de virale partikels in het milieu is zeer

klein, omdat deze buiten het lichaam niet lang infectieus blijven. Indien de virale partikels, via de patiënt of bij accidentele toediening aan derden, in een ander individu dan de patiënt terechtkomen dan zullen deze partikels geïnactiveerd worden door het immuunsysteem.

De kans dat derden (inclusief dieren) geïnfecteerd worden met vrije virusdeeltjes is verwaarloosbaar klein.

Verticale transmissie

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat transmissie van het genetisch materiaal via de kiembaan (verticale transmissie) plaats zal vinden.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

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

De lentivirale vector zorgt voor transductie (genetische modificatie) van doelwitcellen in het oog. De getransduceerde doelwitcellen zullen een functioneel ABCA4 eiwit tot expressie brengen, en daarmee het defecte transport van retinoïden corrigeren. Hierdoor wordt de pathofysiologie die leidt tot SMD gestopt of zelfs teruggedraaid. Van ABCA4 is niet bekend dat het effecten heeft op de virusbiologie van EIAV. Er is ook geen scenario denkbaar waarlangs zo'n effect zou kunnen optreden. De insertie zal dan ook geen invloed hebben op bijvoorbeeld het weefsel tropisme en het gastheerbereik van de virale vector.

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

De verloren functies van de lentivirale 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.

Na blootstelling aan de lentivirale vector kan een immuunrespons opgewekt worden tegen de vector. Dit is in 2 van de 23 patiënten die tot op heden zijn behandeld met het ggo waargenomen, maar had geen invloed op patiëntveiligheid. In preklinische studies met dieren (konijnen en apen) zijn afweerreacties geobserveerd in meerdere dieren. Deze reacties hadden geen schadelijke gevolgen voor deze dieren.

Geconcludeerd kan worden dat er een afweerreactie kan optreden tegen de lentivirale vector, echter indien dit het geval is zijn er geen schadelijke gevolgen van deze afweerreactie te verwachten.

5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect

De kans dat insertionele mutagenese van de lentivirale vector direct carcinogeen is, is beperkt doordat alle virale genen en de promotor en enhancer sequenties in het U3 domein van de 3'LTR verwijderd zijn (SIN vector) en daardoor kan mogelijke transactivatie van proximale proto-oncogenen niet optreden. Op basis van carcinogeniteitsstudies met een gerelateerde vector is geconcludeerd dat de kans op carcinogenese met SAR422459 vergelijkbaar is met die van op HIV-gebaseerde lentivirale SIN-vectoren, die al in meerdere klinische trials zijn toegepast.

De getransduceerde doelwitcellen in het oog zullen gedurende lange tijd in patiënten aanwezig blijven. Genexpressie studies met reporter genen of ABCA4 hebben laten zien dat EIAV vectoren retinale cellen kunnen transduceren en dat de transgen expressie meer dan 16 maanden aanwezig blijft. De lentivirale vector kan vanuit de patiënt in het milieu terechtkomen via bloed, urine of traanvocht. Verspreiding via

bloed kan zich voordoen bij afname van bloed of bij verwondingen waarbij een open wond ontstaat. In 23 patiënten die tot op heden behandeld zijn met de virale vector zijn geen vector componenten gevonden boven de kwantificeerbare detectielimiet van deze PCR test in bloed of urine. In traanvocht van het geïnjecteerde oog van primaten, getest één of twee dagen na injectie, is tevens geen vector gedetecteerd. Het geïnjecteerde oog van de patiënt zal na de procedure gedurende 24 uur worden afgedekt om zo eventuele verspreiding van de vector, mocht die aanwezig zijn in traanvocht, tegen te gaan. De kans op nadelige effecten van de virale partikels in het milieu is zeer klein omdat deze buiten het lichaam niet lang infectieus blijven.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

De kans dat derden (inclusief dieren) geïnfecteerd raken met de lentivirale partikels en dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein.

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. De lentivirale vector kan tumoren induceren, of een immuunrespons opwekken. De kans dat derden worden blootgesteld aan de lentivirale vector is echter verwaarloosbaar klein. Derhalve kan geconcludeerd worden dat met de introductie van het ggo de milieurisico's verwaarloosbaar klein zullen zijn.

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

In de aanvraag is opgenomen dat patiënten die behandeld zijn gedurende drie maanden worden uitgesloten van het doneren van bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie, zodat introductie van SAR422459 in het milieu voorkomen wordt. Daarnaast worden alleen patiënten geïncubeerd die vrij zijn van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties. Om de theoretische kans op verspreiding van het ggo via traanvocht uit te sluiten zal het oog waarin SAR422459 geïnjecteerd is gedurende één dag worden afgedekt volgens de in de aanvraag omschreven procedures. Aangezien de milieurisico's van de toepassing van het ggo verwaarloosbaar klein zijn, is het voorschrijven van additionele risicobeheersmaatregelen uit oogpunt van de veiligheid voor mens en milieu niet noodzakelijk.

6. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE

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

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 lentivirale partikels op zichzelf, buiten de patiënt, niet levensvatbaar zijn. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de lentivirale partikels én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. De te injecteren lentivirale vector zal stabiel integreren in het cellulaire genoom van de doelwitcellen in het oog en zal niet of nauwelijks als vrij deeltje buiten het oog aanwezig zijn. Daarnaast is de kans dat RCL aanwezig is in de lentivirale partikels 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 lentivirale partikels zijn op zichzelf, buiten de patiënt, niet levensvatbaar en zullen in het milieu niet persistenten. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de lentivirale partikels én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. De te injecteren lentivirale vector zal stabiel integreren in het cellulaire genoom van de doelwitcellen in het oog en zal niet of nauwelijks als vrij deeltje buiten het oog aanwezig zijn. Daarnaast is de kans dat RCL aanwezig is in de lentivirale partikels en de waarschijnlijkheid dat de verloren functies van de lentivirale vector gecompenseerd worden verwaarloosbaar klein. Derhalve zijn de risico's voor mens en milieu van het gebruikte ggo verwaarloosbaar klein.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

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 te injecteren lentivirale vector zal stabiel integreren in het cellulaire genoom van de doelwitcellen in het oog en zal niet of nauwelijks als vrij deeltje buiten het oog aanwezig zijn. Daarnaast is de kans dat RCL aanwezig is in de lentivirale partikels verwaarloosbaar klein. De waarschijnlijkheid dat de verloren functies van de geïnserteerde lentivirale vector gecompenseerd worden indien een retrovirus in dezelfde cel aanwezig is als de vector is verwaarloosbaar klein. De kans dat transmissie van de lentivirale vector plaatsvindt en dat, als er transmissie plaatsvindt, daardoor mogelijke schadelijke effecten optreden, is verwaarloosbaar klein.

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

De waarschijnlijkheid van milieueffecten op niet-doelwitorganismen bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. De in doelwitcellen in het oog geïntegreerde vector zal gedurende lange tijd in patiënten aanwezig blijven en zal gedurende deze periode ABCA4 tot expressie brengen. De kans dat de lentivirale partikels 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 lentivirale partikels in een ander individu dan de patiënt terechtkomen dan zullen deze geïnactiveerd worden door het immuunsysteem. Zelfs als verspreiding naar derden (of dieren) gebeurt, dan kan de vector slechts éénmaal een cel infecteren en wordt verdere verspreiding van het ggo niet verwacht.

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 lentivirale partikels én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein. In het zeer onwaarschijnlijke geval dat de lentivirale partikels in een ander individu dan de patiënt terechtkomen dan zullen deze geïnactiveerd worden door het immuunsysteem.

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 te ontwikkelen tegen SMD. Hierdoor zal effectieve behandeling

voor patiënten met deze aandoening wellicht mogelijk worden. Hier zijn geen nadelige gevolgen voor mens of milieu aan verbonden.

7. ADVIES

Op 20 december 2016 heeft de COGEM over de aangevraagde werkzaamheden geadviseerd (CGM/161220-01). De COGEM stelt dat de mogelijke risico's die bij deze klinische studie kunnen optreden, betrekking hebben op de pathogeniteit van het ggo, vorming van replicatiecompetent lentivirus (RCL), verspreiding van het ggo in het milieu en eventuele vorming van nieuwe recombinante virussen.

De vector is gebaseerd op een virus (EIAV) dat van nature in dieren voorkomt. De vector mist de genen die nodig zijn voor replicatie, waardoor het gg-EIAV wel cellen kan infecteren, maar zich hierin niet kan vermenigvuldigen. Op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat het ggo apathogeen is voor mens en dier. Mede omdat er meerdere recombinaties nodig zijn voordat een RCL kan ontstaan en omdat tijdens de productie gecontroleerd wordt op de onbedoelde aanwezigheid van RCL in het product, acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat er een RCL in het medisch product aanwezig is. De kans dat de gg-EIAV vector zich naar derden kan verspreiden acht de COGEM, gezien het feit dat het virus replicatiedefectief is, verwaarloosbaar klein. De COGEM kan niet uitsluiten dat het medische product andere (replicatiedefectieve) recombinante virussen bevat die ontstaan zijn door homologe recombinatie tijdens het productie proces. Omdat een SIN lentiviraal systeem wordt gebruikt en meerdere genen van EIAV ontbreken, acht de COGEM de kans dat nieuwe virusdeeltjes gevormd worden verwaarloosbaar klein.

De COGEM adviseert om behandelde patiënten voor drie maanden uit te sluiten van donatie van bloed, cellen en weefsels, en om patiënten met een actieve HIV of HBV virusinfectie uit te sluiten van deelname aan de studie. Onder navolging van deze voorschriften is de COGEM van mening dat de risico's voor mens en milieu verbonden aan deze klinische studie met gg-EIAV verwaarloosbaar klein zijn.

8. ZIENSWIJZEN

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

1. M. Bos te Lelystad, ook namens De Gentechnvrije Burgers, een Europees consumentenplatform, Stichting Natuurwetmoeders te Bussum en Stichting Ekopark te Lelystad
2. T. Tromp te Lelystad, namens Stichting Ekopark
3. M. Lieve te Lelystad, namens Stichting Ekopark
4. H. Poleij te Lelystad, namens Stichting Ekopark
5. M. Laufer te Amsterdam
6. W. Braakman te Schagen
7. L. Plaisier te Schagen
8. C. de Wit te Schagen
9. A. Braakman te Schagen
10. J. Carion te Schagen
11. A. Nobben te Schagen
12. J. Huiberts te St Maartensbrug
13. P.J.M. van Schie te Lisse
14. J. Huiberts- vd Berg te St Maartensbrug
15. W. Moody-van Dort te Den Haag
16. T. Moody te Den Haag
17. A.L.J. van Nieukerken-de Wilde te Bussum, namens Stichting Natuurwetmoeders
18. E.M.T. Mast te Bussum
19. E.A. van Nifferik te Swifterband

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

1. De indieners van de zienswijzen hebben het idee dat er een fout is gemaakt in de advertentie aangezien IM-MV 16-008 en IM-MV 16-010 niet slaan op een genticoproef met ogen, maar op malariaparasieten. Ze vragen zich af of de advertentie in de kranten wordt gerectificeerd. Ze schrijven in een later ingediende zienswijze: “gelukkig zijn de fouten in de ontwerpbeschikking waar wij in onze eerdere zienswijze over schreven hersteld”.

Reactie: In de kennisgevingstekst werd verwezen naar drie verschillende ontwerpbeschikkingen, waarvan onderhavige aanvraag een studie betreft waarin in de ogen wordt geïnjecteerd. De andere twee ontwerpbeschikkingen (IM-MV 16-008 en IM-MV 16-010) hebben betrekking op vaccinatiestudies met genetisch gemodificeerde malaria parasieten in proefpersonen.

2. De indieners van de zienswijzen dringen erop aan geen toestemming te verlenen voor dit klinisch onderzoek met genterapeutica, te veel is te onzeker. Het gaat nooit om het inbrengen van één gen, maar het gaat altijd om een trits van genen. Het resultaat is onvoorspelbaar. Ze refereren naar uitspraken van Richard Strohman en David Suzuki.

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/161220-01) over de aangevraagde werkzaamheden. De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat er een replicatiecompetent lentivirus (RCL) in het medisch product aanwezig is. Dit is gebaseerd op het gegeven dat er meerdere recombinaties nodig zijn voordat een RCL kan ontstaan en omdat tijdens de productie gecontroleerd wordt op de onbedoelde aanwezigheid van RCL in het product. De kans dat de gg-EIAV vector zich naar derden kan verspreiden acht de COGEM, gezien het feit dat het virus replicatiedefectief is, verwaarloosbaar klein. De COGEM is van mening dat de risico's voor mens en milieu verbonden aan deze klinische studie met gg-EIAV verwaarloosbaar klein zijn.

3. De indieners van de zienswijzen verwijzen naar een artikel uit de New York Times dat gaat over immuuntherapie bij kanker en mogelijke bijwerkingen daarvan zoals het ontstaan van auto-immuunziekten als type 1 diabetes.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op patiëntenveiligheid. 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, eventuele voordelen voor de patiënten en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de 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 WMO.

4. De indieners van de zienswijzen 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.

5. De indieners van de zienswijzen verwijzen naar citaten uit “A lot of what is published is incorrect”.

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 15-013_000.bes.1

6. De indieners van de zienswijzen zijn geschrokken van het feit dat apen en konijnen zijn geïnjecteerd met het gentechnmiddel in één van de ogen. Deze dierproeven keuren zij af.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op het gebruik en welzijn van proefdieren. 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. Voor studies met dieren geldt dat het welzijn van de dieren en de hiermee verband houdende ethische overwegingen getoetst wordt door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD).

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

7. De indieners van de zienswijzen zijn geschrokken van het feit dat ook kinderen worden behandeld met dit middel volgens de gegevens van Sanofi. Ze vragen zich af of er in Nijmegen ook kinderen worden behandeld.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op patiëntenveiligheid. 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, eventuele voordelen voor de patiënten, al dan niet minderjarig, en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de 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 WMO.

8. De indieners van de zienswijzen schrijven dat er "weer hoog wordt opgegeven van de inkomsten die dit nieuwe gentechnmiddel zal genereren".

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

9. De indieners van de zienswijzen vragen zich af of het onderzoek nuttig is, goed opgezet is, of alle aangeleverde informatie juist is, of er genoeg informatie is, of de risico's van het onderzoek niet te groot zijn en of het onderzoek niet te veel van de proefpersonen vraagt.

Reactie: Alle (veronder)stellingen in de aanvraag zijn onderbouwd met referenties naar wetenschappelijke literatuur, studierapporten of andere documenten. Deze documenten zijn ofwel openbaar toegankelijk, of er is een openbare samenvatting van deze informatie beschikbaar. Alle informatie die noodzakelijk is voor de milieurisicobeoordeling is beschikbaar en openbaar toegankelijk. 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/161220-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Zie ook de reactie op de tweede zienswijze.

Een gedeelte van de zienswijze heeft betrekking op het welzijn van patiënten en het nut van het onderzoek. 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). 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 zienswijzen schrijven: “meningen, wat koop je daarvoor” en verwijzen naar het COGEM advies dat is uitgebracht n.a.v. deze aanvraag (CGM/161220-01) waarin de COGEM onder andere stelt: “op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat SAR422459 apathogeen is voor mens en dier”.

Reactie: De milieurisicobeoordeling en het COGEM advies, met bijbehorende conclusies en aanbevelingen zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties en studierapporten. 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/161220-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Zie ook de reactie op de tweede zienswijze.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1

11. De indieners van de zienswijzen stellen dat de werkzaamheid van het gentechmiddel niet is onderzocht. Dus zijn/worden mensen de proefkonijnen. Daarnaast vinden de indieners het onprettig voor patiënten om een dag met afgedekte ogen te lopen.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op de werkzaamheid van de therapie en op het welzijn van patiënten. 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).

12. De indieners van de zienswijzen geven aan dat niet alle gegevens openbaar zijn. “Wat mogen we niet weten?” “Sanofi-Aventis geeft zelf aan wat voldoende is voor het publiek!” Ze dringen er op aan geen toestemming te verlenen voor deze klinische onderzoeken. Te veel is te onzeker en de meeste gegevens zijn niet publiek toegankelijk.

Reactie: Slechts een beperkt aantal gegevens kan vertrouwelijk worden gehouden, op een beperkt aantal gronden. Echter onder andere alle gegevens die nodig zijn voor een navolgbare milieurisicobeoordeling zijn openbaar. De milieurisicobeoordeling en het COGEM advies, met bijbehorende conclusies en aanbevelingen, leiden tot de conclusie dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu.

13. De indieners van de zienswijzen wijzen op het gebruik van humane embryonale niercellen en vragen zich af of dat wel verantwoord is bij een Katholieke Universiteit.

Reactie: Deze zienswijze is niet gericht op de milieurisicobeoordeling van de voorgenomen werkzaamheden, maar heeft betrekking op de ethische aspecten. 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.

14. De indieners van de zienswijzen schrijven dat “ook weer antibioticaresistentiegenen worden gebruikt”

Reactie: De mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu zijn uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. In het uiteindelijke ggo dat wordt toegediend aan de proefpersonen zijn geen functionele antibioticumresistentiegenen aanwezig. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/161220-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

15. De indieners van de zienswijze refereren naar een uitspraak van Koning Willem Alexander en stukken van Dr. Mae Wan Ho.

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

16. De indieners van de zienswijzen vragen zich af: "Is Nijmegen wel een geventureerd verklaarde stad?"

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

17. De indieners van de zienswijzen vragen zich af: "Hoe kan het genetisch modificeren van leven tot verbetering van leven helpen leiden?" en schrijven een betoog waarin ingegaan wordt op schadelijke gevolgen van genetisch veranderde moleculen en/of genen, effecten van genetische modificatie op landbouw en natuur en de ethische aspecten. Daarnaast wordt ingegaan op de beoordeling van een vergunningaanvraag. Als laatste wordt ingegaan op klimaatverandering, werkwijzen in de landbouw en de voedselvoorziening.

Met betrekking tot de huidige aanvraag wordt ingegaan op de opbouw van gebruikte plasmiden en de vraag of patiënten nog kinderen voortbrengen.

Reactie: Het merendeel van deze zienswijze heeft geen betrekking op de onderhavige studie. Daarom wordt niet inhoudelijk op dit deel van de zienswijze ingegaan. Met betrekking tot de opmerkingen aangaande de huidige aanvraag zijn de mogelijke schadelijke effecten voor mens en milieu uitgebreid beschouwd in de milieurisicobeoordeling, waaruit blijkt dat de toepassing van het ggo niet zal leiden tot een risico voor mens en milieu. In deze milieurisicobeoordeling is ook ingegaan op de opbouw van de gebruikte plasmiden en de veiligheid voor derden met betrekking tot het krijgen van kinderen. De COGEM heeft positief geadviseerd (CGM/161220-01) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. Zie ook de reactie op de tweede zienswijze.

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_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 lentivirale partikels, afgeleid van EIAV, waarin een correcte kopie van ABCA4 gekloneerd is. De virale vector is door verwijdering van een aantal virale genen replicatiedeficiënt gemaakt, waardoor het virus zich in de cel niet kan vermenigvuldigen. De kans dat in het toe te dienen product (de lentivirale partikels) RCL aanwezig zijn is verwaarloosbaar klein. Tevens is de kans verwaarloosbaar klein dat de verloren functies van de toe te dienen lentivirale vector gecompenseerd worden, wat uitsluit dat recombinante virusdeeltjes ontstaan in de patiënt. Vanuit de patiënt kunnen de lentivirale partikels alleen via bloed, urine of traanvocht in het milieu komen. Echter, buiten het lichaam blijven de lentivirale partikels niet lang infectieus. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de lentivirale partikels 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 te 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 15-013_000.bes.1

Besluit

- I. Aan de Stichting Katholieke Universiteit, te Nijmegen, 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 Nijmegen.
- 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 15-013_000.bes.1

Voorschriften

Artikel 1. **Definities en begrippen**

1. Op deze vergunning zijn de volgende definities van toepassing:
 - a. COGEM: de Commissie genetische modificatie, ingesteld bij artikel 2.26 van de Wet milieubeheer;
 - b. de Staatssecretaris: de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu;
 - c. Het Besluit ggo: het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - d. De Regeling ggo: de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;
 - e. ggo: genetisch gemodificeerd organisme;
 - f. SMD: Stargardt maculaire degeneratie;
 - g. ABCA4: ATP Binding Cassette A4
 - h. EIAV: *Equine Infectious Anemia Virus*;
 - i. HIV-1: *Human Immunodeficiency Virus 1*;
 - j. LTR: *Long Terminal Repeat*;
 - k. PBS: *primer binding site*;
 - l. ψ : *packaging signaal*;
 - m. PPT: *polypurine tract*;
 - n. cPPT: *central polypurine tract*;
 - o. RRE: *Rev response element*;
 - p. VSV-G: *Vesicular Stomatitis Virus* glycoproteïne;
 - q. NeoR: Neomycine resistentie;
 - r. SIN: zelf-inactiverend;
 - s. RCL: replicatiecompetent lentivirus;
 - t. PCR: polymerase chain reaction
 - u. HTLV: humaan T-cel-lymfotroop virus;
 - v. 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 15-013_000.bes.1

Artikel 3. Bijzondere voorschriften

1. Zowel de cellen gebruikt voor virusproductie als de virusbatch worden voorafgaand aan vrijgifte getest op de aanwezigheid van RCL via een op celkweek gebaseerde test.
2. De patiënten zijn vrij van HIV, HTLV, Hepatitis B en Hepatitis C virus infecties.
3. De patiënten die behandeld zijn worden gedurende drie maanden na behandeling 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 Staatssecretaris gemeld te worden.
4. Iedere onvoorziene omstandigheid die de werkzaamheden betreft zoals beschreven onder II moet onverwijld telefonisch en schriftelijk aan de Staatssecretaris worden gemeld.
5. Bij een melding, als bedoeld in het derde en vierde lid, moeten aan de Staatssecretaris onverwijld de gegevens zoals gevraagd in het meldingsformulier "onvoorziene omstandigheden en afwijkingen introductie in het milieu" worden doorgegeven. Dit formulier is beschikbaar via de website <http://www.ggo-vergunningverlening.nl>.

Artikel 6. Inwerkingtreding

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

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

De Staatssecretaris:

De Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu, p.a. Directie Veiligheid en Risico's,
Postbus 30945, 2500 GX Den Haag.

Voor een melding:

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

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

20 januari 2017,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU,

namens deze,

de directeur Veiligheid en Risico's,



drs. ing. Peter Torbijn

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

Ons kenmerk
IM-MV 15-013_000.bes.1