



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

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

RIVM/VSP/Bureau GGO
Antonie van
Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
[www.ggo-
vergunningverlening.nl](http://www.ggo-vergunningverlening.nl)

Contactpersoon
Bureau GGO

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

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

Uw kenmerk

Beschikking GGO IM-MV 18-003_000

1. AANLEIDING¹

1.1 De Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat (hierna: de Staatssecretaris) heeft op 16 mei 2018 een aanvraag, gedateerd 14 mei 2018, van het Universitair Medisch Centrum Groningen te Groningen ontvangen. Deze aanvraag heeft het kenmerk IM-MV 18-003.

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 een klinische studie in patiënten met *glycogen storage disease type Ia* (GSDIa). GSDIa is een ernstige, erfelijke, metabole ziekte. GSDIa wordt veroorzaakt door mutaties in het *G6PC* gen, dat codeert voor glucose-6-phosphatase- α (G6Pase). G6Pase is een enzym dat voornamelijk in de lever en niercortex tot expressie komt en betrokken is bij het glucose metabolisme. Patiënten met GSDIa hebben hypoglykemie en kunnen ernstige complicaties krijgen indien de ziekte niet wordt behandeld. De huidige behandeling van strikt dieet of levertransplantatie is echter niet toereikend.

1.3 In deze studie wordt gebruik gemaakt van een replicatiedeficiënt genetisch gemodificeerd adenovirus-geassocieerd virus (rAAV), waarin een sequentie is ingebracht die codeert voor het humane G6Pase eiwit. De virale vector, DTX401, is door verwijdering van een aantal virale genen replicatiedeficiënt gemaakt, waardoor het virus zich in de cel niet kan vermenigvuldigen. DTX401 is ontworpen om de G6Pase sequentie in levercellen van patiënten met GSDIa te introduceren, waar het expressie van het G6Pase enzym zal bewerkstelligen. Herstelde expressie van functioneel G6Pase zal mogelijk zorgen voor een verbeterd glucose metabolisme en vermindering van hypoglykemische perioden. Met deze behandeling wordt beoogd om langdurige expressie van G6Pase te bewerkstelligen en daardoor de kwaliteit van leven van de patiënten te verbeteren. Het doel van de klinische studie is om de veiligheid en werkzaamheid van eenmalige intraveneuze toediening van DTX401 te evalueren voor de behandeling van patiënten met het GSDIa.

1.4 De voorgenomen werkzaamheden zullen plaatsvinden in de gemeente Groningen.

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

2. BEOORDELINGSKADER

2.1 Een studie waarbij gentherapie wordt toegepast in proefpersonen valt onder de doelbewuste introductie voor overige doeleinden. Zie ook paragraaf 8.3 van de nota van toelichting bij het Besluit ggo.

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 17 juli 2018, op 26 september 2018 en op 31 oktober 2018.

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

3.5 Een deel van de bijlagen bij de aanvraag is door de aanvrager als vertrouwelijk gekenmerkt. Op grond van Artikel 19.3 van de Wet milieubeheer heeft de Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat 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 risicoanalyse navolgbaar is.

3.6 Deze beschikking is voorbereid met toepassing van afdeling 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht, afdeling 13.2 van de Wet milieubeheer, en de paragrafen 3.2.1 en

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

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
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

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

4.1. Het uitgangsgenoom (AAV)

Algemeen:

De virale vector die in deze studie wordt gebruikt is afgeleid van een humaan *Adeno-associated Virus* subtype 2 (AAV2). AAV behoort tot de familie *Parvoviridae*, genus *Dependovirus*, en is een enkelstrengs DNA virus zonder envelop. Het *Adeno-associated Virus* (AAV) is afhankelijk van een helpervirus voor replicatie. Van onder andere *Adenovirus* en *Herpes simplex virus* (HSV) is bekend dat zij voor AAV als helpervirus kunnen optreden. Het wildtype AAV virus bezit een tweetal genen, *rep* en *cap*, die verantwoordelijk zijn voor de replicatie en voor de vorming van het manteleiwit van het virus. De *rep* en *cap* genen zijn omgeven door twee zogenaamde *Inverted Terminal Repeats* (ITR's). Deze ITR's zijn nodig voor het inpakken van het genetisch materiaal in de virusmantel en de integratie in het gastheergenoom. De ITR's hebben ook een functie bij replicatie van AAV. Het helpervirus zorgt ervoor dat de geïnfecteerde cel in een zodanige fysiologische staat wordt gebracht dat vermenigvuldiging van AAV mogelijk wordt.

Infecties met AAV komen bij mensen veelvuldig voor. Ruim 90% van de volwassen mensen is seropositief voor AAV. Infecties met AAV worden niet in verband gebracht met een ziektebeeld. Er zijn verschillende serotypen van AAV bekend welke onder andere verschillen in gastheerspecificiteit en weefsel tropisme. Omdat een infectie met AAV niet in verband gebracht wordt met enig ziektebeeld, wordt AAV gezien als een zeer geschikt uitgangsvirus voor vectoren voor genterapie.

Infectie, replicatie en uitscheiding

De meest waarschijnlijke infectieroutes van AAV verlopen via de luchtwegen en via de fecaal-orale route. De primaire route van overdracht is via contact met slijmvliezen. Verticale overdracht van AAV (kiembaantransmissie) is niet aangetoond in preklinische studies of in de literatuur beschreven, echter kan niet 100% worden uitgesloten. AAV2 kenmerkt zich door een breed celtropisme (spieren, hersenen, longen, lever). Daarnaast wordt AAV gekenmerkt door een hoge stabiliteit buiten de gastheer. AAV kan integreren in het genoom van de gastheercel en kan daar latent aanwezig blijven. Latent wildtype AAV2 kan bij aanwezigheid van een helpervirus gereactiveerd worden. De genetisch gemodificeerde vector is replicatiedeficiënt ten gevolge van de ontbrekende *rep* en *cap* genen.

4.2. De modificaties (G6Pase insertie)

De insertie bestaat uit een expressiecassette met daarin de codon geoptimaliseerde sequentie coderend voor het humane glucose-6-phosphatase- α (G6Pase) eiwit. Het G6Pase eiwit is een enzym dat zorgt voor de omzetting van glucose-6-fosfaat in vrij glucose. Dit glucose wordt vervolgens uitgescheiden door de cel.

4.3. Het ggo

Constructie

Voor de constructie van het ggo is een AAV serotype 2 uitgangsvector gebruikt. Deze uitgangsvector, AAV *rep-/cap-*, kan zich door afwezigheid van *rep* en *cap* genen niet vermenigvuldigen. De ITR's zijn de enige AAV sequenties die nog aanwezig zijn in de uitgangsvector. Deze ITR's zijn niet-coderende sequenties die een rol spelen in de replicatie en de vorming van virusdeeltjes. Tussen deze twee ITR's is de G6Pase expressiecassette opgenomen.

De expressiecassette bevat naast de G6Pase sequentie een humane G6Pase enhancer/promotor, een humaan HBB intron en een *simian virus 40* (SV40) polyadenylatie (polyA) signaal. Via deze G6Pase enhancer/promoter sequentie wordt een lever-specifieke expressie van het transgen G6Pase bewerkstelligd. Het humaan HBB intron zorgt voor verhoogde RNA stabiliteit en het SV40 polyA signaal stabiliseert het mRNA en is nodig voor efficiënte translatie van het G6Pase mRNA transcript. Al deze regulatoire sequenties worden niet vertaald in een eiwit. De virale vector is afgeleid van een AAV serotype 2 (AAV2) vector, maar het virusdeeltje heeft capsid eiwitten afkomstig van het humane AAV serotype 8 (AAV8) virus.

Virulentie

Het ggo (DTX401) is replicatiedeficiënt, dat wil zeggen dat het ggo niet in staat is zich zelfstandig te vermeerderen door het ontbreken van de *rep* en *cap* genen. Een virusdeeltje kan een cel slechts éénmaal infecteren. Het genproduct van de geïntroduceerde G6Pase sequentie kan niet in verband worden gebracht met een functie in de virusbiologie van de vector. Het is daarom niet te verwachten dat het transgen de functie van de vector op een of andere manier zal beïnvloeden. Doordat het capsid van het virusdeeltje bestaat uit AAV8 eiwitten zal het gastheerbereik en weefseltropisme hetzelfde zijn als voor wildtype AAV8. Door het replicatie defectieve karakter is de vector verminderd persistent in vergelijking tot het wildtype AAV.

4.4. Beschrijving van het onderzoek

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) te Groningen. In totaal zullen maximaal 50 patiënten in de studie opgenomen worden. De toediening van het ggo aan de patiënt vindt plaats in patiëntenkamer in het Beatrix Kinderziekenhuis of de afdeling Interne Geneeskunde, beiden onderdeel van het UMCG. Een enkele dosis van het ggo van maximaal 1×10^{13} vectorgenoomkopieën per kilogram zal intraveneus aan een patiënt worden toegediend. Tijdens de toediening van het ggo zal het aanwezige personeel een laboratoriumjas of uniform dragen.

Om medische redenen dienen patiënten mogelijk na toediening ongeveer 24 uur in het ziekenhuis te verblijven.

4.5. Productie, vervoer, bemonstering en afvalbehandeling

Productie en vervoer

De productie van het ggo vindt plaats onder *current Good Manufacturing Practices* (cGMP) in het buitenland en maakt geen onderdeel uit van de onderhavige aanvraag. Het ggo wordt geproduceerd in HEK293 cellen, een humane embryonale niercellijn, met behulp van drie verschillende plasmiden; de DTX401 transfervector, een AAV helperplasmide en een adenovirus helperplasmide. De DTX401 transfervector bevat het AAV vectorgenoom bestaande uit de G6Pase expressiecassette met daarin het transgen. De expressiecassette wordt geflankeerd door twee van AAV2 afkomstige ITRs. Het AAV helperplasmide bevat het AAV2 *rep* gen en het AAV8 *cap* gen. Het adenovirus helperplasmide bevat de van adenovirus afkomstige helpersequenties E2A, E4 en VA (viral associated). Expressie van de Rep en Cap eiwitten door de cellen resulteert in replicatie en packaging in nieuw gevormde capsid partikels van het vectorgenoom. Het resultaat van dit proces is een recombinant en volledig replicatiedeficiënt DTX401 partikel dat alleen de transgen expressiecassette bevat geflankeerd door de twee ITRs.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

Productcontrole en vrijgifte testen vinden plaats gedurende verschillende stadia van het productieproces door de tussenproducten te testen voor microbiologische verontreiniging en het eindproduct te testen op titer van het ggo, biologische activiteit (G6PC mRNA expressie) en identiteit (AAV capside), aanwezigheid van replicatie-competent AAV, aanwezigheid van residueel DNA. De gebruikte HEK293 cellen zijn vrij van (virale) verontreinigingen.

Na productie wordt het ggo getransporteerd naar de ziekenhuisapotheek van het UMCG. Hier wordt het ggo in ontvangst genomen en opgeslagen in een ruimte met beperkte toegang. Het ggo wordt in de ziekenhuisapotheek in een bioveiligheidskabinet klasse 2 gereed gemaakt. Tijdens de preparatie van het ggo draagt het personeel een laboratoriumjas of uniform en handschoenen. Transport naar de afdeling waar het ggo zal worden toegediend vindt plaats conform Bijlage 1 van de Regeling GGO 2013.

Monstername en -analyse

Na toediening van het ggo zullen bloed, speeksel-, urine-, feces-, en spermamonsters en afgenomen worden voor studiedoelinden en om vectorgenoom niveaus te bepalen. Monsterafname vindt plaats op de patiëntenafdeling of een andere afdeling van het ziekenhuis. Alternatief kunnen monsters worden afgenomen bij de patiënten thuis. Er zijn bij monsterafname in het ziekenhuis of bij de patiënten thuis geen specifieke veiligheidsmaatregelen nodig voor bescherming van mens en milieu. Tijdens afname zullen adequate maatregelen voor afname van patiëntenmonsters gehanteerd worden (i.e. het dragen van handschoenen).

Verwerking van monsters zal plaatsvinden in laboratoria zonder specifieke inperking. Er zijn geen additionele veiligheidsvoorschriften.

Gebaseerd op de resultaten uit andere klinische studies wordt verwacht dat bloed-, speeksel-, urine-, feces- en spermamonsters genomen tot na 8 weken na toediening van het ggo aan de patiënt de virale vector kunnen bevatten. De hoeveelheid vector aanwezig in de monsters is naar verwachting laag.

Afval en besmet materiaal

Ggo-besmet afval wordt geproduceerd tijdens de voorbereiding in de ziekenhuisapotheek en tijdens en onmiddellijk na de toediening van het ggo aan de patiënt. Alle afval dat (mogelijk) in contact is geweest met het ggo zal worden afgevoerd in afvalbakken voor specifiek ziekenhuisafval (UN3291). Na monsterafname in het ziekenhuis zal het afval worden afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval. Afval van monsterafname bij patiënten thuis levert geen milieurisico op aangezien de vector replicatiedeficiënt is. Verwerking van afval van monsterafname bij patiënten thuis vergt geen speciale procedure.

De patiëntenkamer wordt gedesinfecteerd met een desinfectans, waarbij gebruikte oppervlakten met een 250 ppm chlooroplossing of met waterstofperoxidedoekjes schoongemaakt worden. In geval van morsen wordt gedesinfecteerd met een 1000 ppm chlooroplossing.

4.6. Interactie met het milieu

Het ggo dat in deze studie aan de patiënten toegediend wordt is gebaseerd op een AAV vector. Op basis van preklinische en klinische studies met vergelijkbare vectoren, wordt verwacht dat het ggo niet of in het ergste geval (in aanwezigheid van een helpervirus) tijdelijk kan repliceren in mensen. In aanwezigheid van een helpervirus kunnen kleine hoeveelheden virusdeeltjes vrijkomen, deze hoeveelheden zijn vele malen kleiner dan de hoeveelheden die bij de behandeling van de patiënt worden toegediend. Verspreiding in het milieu kan voornamelijk plaatsvinden tijdens de toediening en kort nadat het ggo aan de patiënten is toegediend. Hierdoor kunnen derden blootgesteld worden aan het ggo en kan een infectie van derden niet worden uitgesloten. De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal echter vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheden die tijdens de behandeling aan de patiënt worden

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

toegediend. Aangezien het ggo niet in staat is tot replicatie zal een eventuele infectie uitdoven.

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 virale vector DTX401 zijn de *rep* en *cap* genen verwijderd die essentieel zijn voor replicatie van het virus. Deze deleties leiden niet tot een schadelijk effect zoals een verhoogde persistentie of invasiviteit. Integendeel, ze leiden tot een verlaagde persistentie en invasiviteit aangezien de virale vector vanwege deze deleties replicatiedeficiënt is. Er zijn, mede gezien de normale functie van het G6Pase eiwit in de mens, geen redenen om aan te nemen dat G6Pase effecten heeft op de virusbiologie van AAV of dat het eiwit de functies van de *rep* en *cap* genen kan complementeren. Expressie van G6Pase door de virale vector kan daarom niet leiden tot vorming van nieuwe virusdeeltjes. Doordat het capsid van het virusdeeltje bestaat uit AAV8 eiwitten zal het gastheerbereik en weefsel tropisme hetzelfde zijn als voor wildtype AAV8. Uit preklinische studies blijkt dat de biodistributie en persistentie van het ggo vergelijkbaar is met andere AAV vectoren.

Recombinante AAV virusdeeltjes

Recombinatie tijdens de productie van de virale vector kan leiden tot replicatiecompetente AAV virusdeeltjes (rcAAV). De AAV vector heeft echter een beperkte packaging capaciteit. Met een op celweeke en kwantitatieve polymerase-kettingreactie (qPCR) gebaseerde assay wordt de aanwezigheid van rcAAV in de batch getest. Hierbij wordt de vector meerdere malen gepasseerd op HEK293 cellen in aanwezigheid van humaan adenovirus type 5 (Ad5) als helpvirus. Vervolgens wordt met qPCR de hoeveelheid viraal DNA bepaald. De gevoeligheid van deze assay is 1 rcAAV virusdeeltjes per 1×10^8 DTX401 vectorgenoomkopieën. Een batch wordt geaccepteerd indien er geen rcAAV gedetecteerd zijn in 1×10^8 vectorgenoomkopieën.

Tijdens de productie van de virusbatch kunnen gastheercelsequenties van de productiecellen en productiesysteem gerelateerde sequenties (bijvoorbeeld AAV *rep*, kanamycine DNA) terechtkomen in replicatiedeficiënte AAV virusdeeltjes. Dit is een bekend fenomeen voor recombinante AAV vectoren die in andere klinische studies worden toegepast. Om de aanwezigheid van dergelijke niet-vector gerelateerde sequenties te detecteren wordt de virusbatch gecontroleerd met qPCR assays specifiek voor deze sequenties. De aanwezigheid van residueel DNA is geen onderdeel van de acceptatiecriteria, maar de resultaten zijn in lijn met eerder gevonden waarden ('historical values') en vormen derhalve geen risico voor mens en milieu.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

Genoverdracht

Na toediening van het ggo kan in aanwezigheid van wildtype AAV complementatie van *rep* en *cap* genen optreden en kan replicatie van de vector mogelijk plaatsvinden. De aanwezigheid (co-infectie van dezelfde cel) van een helpervirus, bijvoorbeeld adenovirus of herpesvirus, is daarvoor essentieel. Indien het ggo in een cel in contact komt met helpervirussen én wildtype AAV, dan zal deze repliceren en vervolgens een andere cel kunnen infecteren. In deze nieuw geïnfecteerde cel zal alleen replicatie op kunnen treden als aan dezelfde voorwaarden wordt voldaan. Deze tijdelijke replicatie zal in afwezigheid van het helpervirus niet optreden waardoor eventuele verspreiding van het virus hierdoor uiteindelijk zal uitdoven.

Daarnaast is er een theoretische kans dat in de patiënt door recombinatie rcAAV ontstaan met daarin sequenties van een helpervirus. Recombinatie tussen de vector en wildtype AAV zal alleen resulteren in uitwisseling van homologe sequenties zoals de ITRs. Hierdoor kunnen de *rep* en *cap* genen van het wildtype AAV uitgewisseld worden met de G6Pase expressiecassette van het ggo. De ontstane virusdeeltjes bevatten de G6Pase expressiecassette, maar zullen door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen nog steeds replicatiedeficiënt zijn.

Verticale transmissie

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat transmissie van het genetisch materiaal via de kiembaan (verticale transmissie) plaats zal vinden. Dit kan echter niet volledig worden uitgesloten.

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

Onbedoelde blootstelling van derden aan het ggo kan resulteren in expressie van het normale humane G6Pase eiwit en inductie van een immuunrespons tegen de DTX401 capsid eiwitten. Het G6Pase eiwit zal specifiek tot expressie worden gebracht in de lever. Uit eerdere preklinische studies blijkt dat er geen schadelijke effecten van G6Pase overexpressie zijn waargenomen in diermodellen. Het ggo is replicatiedeficiënt en AAV is niet pathogeen. Een afweerreactie tegen AAV8 capsid eiwitten zal asymptomatisch zijn, op dezelfde manier als dat een natuurlijk voorkomende infectie met AAV een asymptomatische afweerreactie induceert. Het ggo heeft een brede biodistributie en het is aannemelijk dat shedding zal optreden. Echter, de concentraties van het ggo die in het milieu terecht zullen komen zullen vele malen lager zijn dan de toegediende dosis.

5.4. Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijk effect

Na toediening zal het ggo gedurende een beperkte tijd in het milieu terecht kunnen komen door shedding. Uit een eerdere klinische studie met een AAV8 vector waarbij maximaal 2×10^{12} vectorgenoomkopieën per kg zijn toegediend blijkt dat zes weken na toediening geen vector kon worden aangetoond in plasma, urine, speeksel, feces en sperma. Preklinische studies met recombinant AAV laten zien dat urine geen infectieuze AAV partikels bevat en dat infectieuze vectordeeltjes beperkt zijn tot het plasma en verwijderd zijn uit de circulatie binnen 48 tot 72 uur na toediening. Doordat het ggo replicatiedeficiënt is, zal deze een beperkte tijd in het lichaam aanwezig blijven. Het ggo heeft een brede biodistributie en het is aannemelijk dat shedding zal optreden. Echter, de concentraties van het ggo die in het milieu terecht zullen komen zullen vele malen lager zijn dan de toegediende dosis. Doordat de hoeveelheid van het ggo in derden vele malen kleiner zal zijn dan in patiënten, is de kans op negatieve effecten verkleind ten opzichte van de situatie in patiënten. De kans op verdere verspreiding van het ggo naar derden is verwaarloosbaar klein aangezien het ggo replicatiedeficiënt is. Patiënten die behandeld zijn met het ggo worden geïnstrueerd af te zien van het doneren van bloed, organen, weefsels en cellen voor transplantatie.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

Ook voor de aanwezigheid van replicatiedeficiënte virusdeeltjes met niet-vector gerelateerde sequenties geldt dat deze slechts een beperkte tijd in de patiënt aanwezig blijven en tijdelijk kunnen worden uitgescheiden in het milieu. In het onwaarschijnlijke geval dat derden worden blootgesteld aan AAV virusdeeltjes met niet-vector gerelateerde sequenties, zoals het *rep* gen, kanamycine DNA of gastheercel DNA, zijn er geen nadelige effecten te verwachten omdat *rep* sequenties van nature in AAV virusdeeltjes voorkomen. Wildtype AAV heeft geen pathogene eigenschappen. Daarnaast betreft het hier, gezien de uitkomst van de test op rcAAV, replicatiedeficiënte virusdeeltjes. Van de volwassen humane populatie is 90% seropositief voor AAV waardoor AAV virusdeeltjes met bijvoorbeeld een *rep* gen door het afweersysteem herkend en afgebroken worden. In het onwaarschijnlijk geval dat een eventuele infectie van derden optreedt zal dit een uitdovend effect zijn. De kans op nadelige effecten in derden van recombinante AAV virusdeeltjes met niet-vector gerelateerde sequenties is daarom verwaarloosbaar klein.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

In de patiënt is er een mogelijkheid dat nieuwe virusdeeltjes gevormd worden als gevolg van complementatie of recombinatie van het ggo met AAV *rep* en *cap* genen. Hiertoe is het noodzakelijk dat in dezelfde cel het ggo én wildtype AAV én een helpervirus, zoals *adenovirus*, *herpes simplex virus*, *pseudorabies virus* of *humanaan papilloma virus*, aanwezig zijn. Aan het ontstaan van nieuwe virusdeeltjes als gevolg van complementatie of recombinatie met AAV *rep* en *cap* genen in de patiënt zijn geen schadelijke effecten verbonden. De mogelijk ontstane virusdeeltjes bij complementatie zijn qua eigenschappen identiek aan het ggo en zullen door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen nog steeds replicatiedeficiënt zijn. Virusdeeltjes die als gevolg van recombinatie de *rep* en *cap* bezitten zullen identiek zijn aan wildtype AAV. De waarschijnlijkheid van het ontstaan van dergelijke virusdeeltjes waaraan geen schadelijke effecten verbonden zijn is daarbij ook zeer onwaarschijnlijk omdat daarvoor het ggo én wildtype AAV én een helpervirus tegelijkertijd in een cel aanwezig moeten zijn.

Het ggo is replicatiedeficiënt en AAV is niet pathogeen. Na toediening zal het ggo slechts gedurende korte tijd in het milieu terecht kunnen komen door shedding. Doordat de virale vector replicatiedeficiënt is, zal deze voor een beperkte tijd in het lichaam aanwezig blijven. De waarschijnlijkheid dat derden geïnfecteerd worden met in de patiënt ontstane recombinante virussen met veranderde eigenschappen is verwaarloosbaar klein. Daarbij zijn in preklinische studies geen nadelige effecten van overexpressie van G6Pase beschreven.

5.5. Schatting van het risico van het GGO

In de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat voor de gebruikte virale vector DTX401 de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De te gebruiken virale vector is replicatiedeficiënt en zal daardoor tijdelijk vanuit de patiënt in het milieu terecht kunnen komen. AAV infecties komen veelvuldig voor, over de hele wereld, zonder dat daarmee enig ziektebeeld in verband wordt gebracht. Zowel voor de gebruikte AAV vector als voor de hierin gekloneerde G6Pase sequentie is geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De kans dat recombinatie en/of complementatie optreedt met andere virussen waardoor infectieuze recombinante virussen ontstaan is zeer klein. De kans dat dit leidt tot schadelijke gevolgen in derden is verwaarloosbaar klein.

5.6. Maatregelen voor risicobeheer

Het optreden van AAV kiembaantransmissie is niet aangetoond in preklinische studies en ook niet in de literatuur beschreven, maar kan echter niet volledig worden uitgesloten. Om de theoretische kans op kiembaantransmissie uit te sluiten geeft de aanvrager aan dat het volgende inclusiecriteria gehanteerd wordt: "patiënten dienen effectieve contraceptie te hanteren tot 52 weken na behandeling".

Op basis van eerder COGEM advies met vergelijkbare recombinante AAV vectoren heeft de COGEM gesteld dat het afdoende is indien patiënten effectieve anticonceptie in combinatie met een barrièremiddel in acht te nemen gedurende de eerste drie maanden na behandeling of totdat er na een periode van 75 dagen gedurende drie opeenvolgende testen geen vector DNA in het sperma kan worden aangetoond.

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

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.

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

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

In de genetisch gemodificeerde AAV vector zijn de *rep* en *cap* genen verwijderd waardoor de vector replicatiedeficiënt is. AAV infecties komen veelvuldig voor, over de hele wereld, zonder dat daarmee enig ziektebeeld in verband wordt gebracht. Door de deleties van de *rep* en *cap* genen is de vector verminderd persistent en invasief ten opzichte van wildtype AAV. Complementatie van de afwezige virale functies is alleen mogelijk als een cel het ggo bevat en tegelijkertijd ook geïnfecteerd is met wildtype AAV én een helpervirus. De mogelijk ontstane virusdeeltjes bij complementatie zijn qua eigenschappen identiek aan het ggo en zullen door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen nog steeds replicatiedeficiënt zijn. Het G6Pase eiwit heeft geen effecten op de virusbiologie van AAV en het replicatiedeficiënte karakter van het ggo. Derhalve is de kans verwaarloosbaar klein dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder omstandigheden van de voorgestelde introductie in het milieu.

2. Selectieve voordelen of nadelen die op het ggo zijn overgedragen en de waarschijnlijkheid dat zulks geschiedt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie

Door de deleties van de *rep* en *cap* genen is de genetisch gemodificeerde AAV vector replicatiedeficiënt. Hierdoor heeft de vector geen selectieve voordelen ten opzichte van wildtype AAV. Infecties met AAV worden niet in verband gebracht met een ziektebeeld. Complementatie van de afwezige virale functies is alleen mogelijk als een cel het ggo bevat en tegelijkertijd ook geïnfecteerd is met wildtype AAV én een helpervirus. De mogelijk ontstane virusdeeltjes bij complementatie zijn qua eigenschappen identiek aan het ggo en zullen door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen nog steeds replicatiedeficiënt zijn. Het G6Pase eiwit heeft geen effecten op de virusbiologie van AAV en het eiwit maakt geen onderdeel uit van het virusdeeltje. Het risico dat selectieve voordelen of nadelen op het ggo worden overgedragen is verwaarloosbaar klein.

3. Kans op overdracht op andere soorten onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie van het ggo en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten kunnen worden overgedragen

De waarschijnlijkheid van het optreden van recombinatie van het ggo met wildtype AAV virussen in de patiënten, derden of niet-doelwit organismen is verwaarloosbaar klein. Doordat de virale vector replicatiedeficiënt is zal deze voor een beperkte tijd in het lichaam aanwezig blijven. Het ontstaan van recombinante virusdeeltjes is alleen mogelijk als een cel het ggo bevat en tegelijkertijd ook geïnfecteerd is met wildtype AAV én een helpervirus. De waarschijnlijkheid dat door

recombinatie in de patiënt virussen met veranderde eigenschappen ontstaan is verwaarloosbaar klein. Er zijn geen nadelige effecten van het ggo beschreven. Derhalve is de kans op overdracht op andere soorten en de selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten kunnen worden overgedragen verwaarloosbaar klein.

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

Expressie van de G6Pase sequentie heeft geen effect op het gastheerbereik, de infectiviteit of de pathogeniteit voor potentiële gastheren van het ggo (mensen en dieren) in het milieu. Het ggo is slechts tijdelijk aanwezig in de patiënt als gevolg van het replicatiedeficiënte karakter van de virale vector wegens het ontbreken van de *rep* en *cap* genen. Er zal productie van het G6Pase eiwit plaatsvinden in de lever. Er zijn geen pathogene effecten te verwachten die het gevolg zijn van additionele expressie van G6Pase in derden. Aangezien het ggo replicatiedeficiënt is zal de virale vector tijdelijk vanuit de patiënt in het milieu terecht kunnen komen. De kans dat derden of niet-doelwitorganismen geïnfecteerd raken met het ggo en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, is verwaarloosbaar klein.

5. Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de menselijke gezondheid van mogelijke directe en indirecte interacties tussen het ggo en personen die werken met, in contact komen met of in de nabijheid komen van ggo-introductie

Expressie van de G6Pase sequentie heeft geen effect op het gastheerbereik, de infectiviteit of de pathogeniteit voor potentiële gastheren van het ggo (mensen en dieren) in het milieu. Het ggo is slechts tijdelijk aanwezig in de patiënt als gevolg van het replicatiedeficiënte karakter van de virale vector wegens het ontbreken van de *rep* en *cap* genen. Er zal productie van het G6Pase eiwit plaatsvinden in de lever. Er zijn geen pathogene effecten te verwachten die het gevolg zijn van additionele expressie van G6Pase in derden. Aangezien het ggo replicatiedeficiënt is zal de virale vector tijdelijk vanuit de patiënt in het milieu terecht kunnen komen. De kans dat derden of niet-doelwitorganismen geïnfecteerd raken met het ggo en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, is verwaarloosbaar klein.

6. Mogelijke verandering in de staande medische praktijk

Toepassing van de vector zal niet leiden tot veranderingen in de medische praktijk die nadelige effecten hebben op mens en milieu.

7. ADVIES

De COGEM heeft op 31 december 2018 advies (CGM/181231-02) uitgebracht over de onderhavige ontwerpbeschikking. De COGEM is van oordeel dat de moleculaire karakterisering volledig is en dat het ggo apathogeen is. De COGEM acht de kans op aanwezigheid van rcAAV in de vectorbatch verwaarloosbaar klein, omdat er voor de productie van de vector drie verschillende plasmiden worden gebruikt, en de DTX401 batch voor gebruik getest wordt op de aanwezigheid van rcAAV. Door complementatie kunnen er in theorie in de patiënt opnieuw DTX401 deeltjes worden gevormd. Echter, de kans dat er in dezelfde cel in de lever zowel DTX401, wild-type AAV en een helpervirus aanwezig zijn, acht de COGEM verwaarloosbaar klein. Indien er toch complementatie optreedt en er een recombinant AAV virusdeeltje gevormd wordt dan zal deze nog steeds replicatiedeficiënt zijn. De COGEM acht het risico ten gevolge van complementatie derhalve verwaarloosbaar klein. De COGEM kan de kans op blootstelling van derden ten gevolge van uitscheiding van het ggo niet geheel uitsluiten. De kans dat de vector na infectie van een cel zich verder zal verspreiden, acht de COGEM verwaarloosbaar klein, omdat naast een helpervirus ook de

Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

verwijderde *rep* en *cap* sequenties nodig zijn voor replicatie. De COGEM acht de risico's voor mens en milieu bij eventuele uitscheiding van DTX401 uit de patiënt verwaarloosbaar klein.

Samengevat is de COGEM van oordeel dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met DTX401 verwaarloosbaar klein zijn.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

8. ZIENSWIJZEN

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

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

M. Bos, te Lelystad, namens De Gentechvrije Burgers, een Europees Consumentenplatform, i.o. Stichting Ekopark, i.o. mevr. W. Moody - van Dort en alle andere Gentechvrije Burgers, met ondersteuning van Stichting Natuurwetmoeders

1. De indiener van de zienswijzen geeft aan dat weer de mogelijkheid wordt geboden te reageren op voorgenomen medische gentechproeven op zeer zieke mensen, mannen met hemofilie A en zeer zieke kinderen. Zij geeft aan dat het in alle gevallen experimenten met genen zijn, wat ook wel gokken met genen wordt genoemd. Het meest erbarmelijke is wel de proeven met kinderen, zwaar zieke kinderen (Prinses Maxima Centrum Utrecht). Die mogen nooit als proefkonijn gebruikt worden volgens de opinie van de indiener van de zienswijzen. Kinderen hebben bovendien een andere benadering nodig en reageren niet hetzelfde als volwassenen op medicatie en behandeling.

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/181231-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

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

2. De indiener van de zienswijzen geeft aan dat de vele mislukkingen in het algemeen door deze experimenten, waar ook soms melding van werd gemaakt (soms zelfs met dodelijke afloop) in de database en het niet doorgaan van proeven, of het verkrijgen van teleurstellende resultaten, daarvan boekdelen spreken en zeer verontrustend zijn. De indiener van de zienswijzen geeft aan dat dit experiment moet stoppen.

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/181231-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

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

3. De indiener van de zienswijzen geeft aan dat veel gentech proeven in de USA toestemming nodig hebben van de FDA. Dit instituut zou het goed vinden dat alleen de

wetenschappelijke *papers* en verhandelingen van de industrie genoeg zijn voor toelating. In het begin was dat wel anders. Wetenschappers van de FDA zelf waarschuwden voor de schadelijke gevolgen van het eten van gentechvoedsel.

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

4. De indiener van de zienswijzen geeft aan dat zij het zwijgen van talrijke deskundigen die weten dat het experimenten zijn, waarvan we de uitkomst zelfs niet kunnen vermoeden, nog het ergste vindt. Waarom is Nederland toch zo voor gentech proeven? Andere landen zijn terecht kritisch! Deze *clinical trials* mogen niet doorgaan.

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/181231-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

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

5. De indiener van de zienswijzen verwijst naar quotes van E. Geijteman en C. Rommens over de toediening van overbodige en schadelijke medische interventies aan patiënten en dat de afwezigheid van onbedoelde effecten nooit kan worden gegarandeerd.

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/181231-02) over de milieurisicobeoordeling en geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

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

De indiener van de zienswijzen verwijst naar de meer dan 100 bezwaren en enkele beroepen bij de Raad van State welke te vinden zijn op haar website. Het is onvoldoende duidelijk wat de relevantie van al deze bezwaren en beroepen is voor de onderliggende aanvraag. Derhalve wordt niet op deze bezwaren en beroepen ingegaan.

9. OPMERKINGEN VAN ANDERE LIDSTATEN

Er zijn geen opmerkingen ontvangen.

10. CONCLUSIE

Zowel voor de gebruikte AAV vector als voor de hierin gekloneerde G6Pase expressiecassette is geconcludeerd dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De te gebruiken virale vector is replicatiedeficiënt en zal daardoor slechts tijdelijk vanuit de patiënt in het milieu terecht kunnen komen. Ten gevolge hiervan kunnen derden mogelijk aan het ggo worden blootgesteld en kan zelfs

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

infectie van derden niet op voorhand worden uitgesloten. De schadelijke effecten die dien ten gevolge kunnen optreden zullen ook dan met inachtneming van de voorgeschreven risicobeheersmaatregelen verwaarloosbaar klein zijn.

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

Naar aanleiding van deze overwegingen zal de vergunning worden verleend.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

Besluit

- I. Aan het Universitair Medisch Centrum Groningen, te Groningen, 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 Groningen.
- 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
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_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. GSDIa: glycogen storage disease type Ia
 - g. G6PC: gen wat codeert voor glucose-6-phosphatase- α
 - h. G6Pase: glucose-6-phosphatase- α
 - i. rAAV: replicatiedeficiënt genetisch gemodificeerd Adenovirus-geassocieerd virus;
 - j. AAV: Adeno-associated Virus;
 - k. HSV: Herpes simplex virus;
 - l. Rep: regulatorisch gen van AAV dat de replicatie reguleert;
 - m. Cap: structureel gen van AAV dat codeert voor het capsid eiwit;
 - n. ITR: inverted terminal repeats;
 - o. polyA: polyadenylatie;
 - p. UMCG: Universitair Medisch Centrum Groningen;
 - q. cGMP: current Good Manufacturing Practices
 - r. VA: viral associated;
 - s. GLP: Good Laboratory Practices
 - t. rcAAV: replicatiecompetent Adenovirus-geassocieerd virus;
 - u. qPCR: kwantitatieve polymerase-kettingreactie;
 - v. Ad5: adenovirus 5.
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 anticonceptie in combinatie met een barrièremiddel in acht te nemen gedurende minimaal de eerste drie maanden na behandeling of totdat er na een periode van 75 dagen gedurende drie opeenvolgende testen geen vector DNA in het sperma kan worden aangetoond.
2. De behandelde patiënten worden uitgesloten van donatie van bloed, cellen, organen en weefsels.

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 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.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1

Artikel 6. Inwerkingtreding

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

18 januari 2019,
DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN WATERSTAAT,

namens deze,

de directeur Omgevingsveiligheid en Milieurisico's,



drs. ing. Peter Torbijn

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Ons kenmerk
IM-MV 18-003_000.bes.1