



Regeling van de Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat, van 16 december 2022, nr. IENW/BSK-2022/218178, tot wijziging van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (uitbreiden categorieën voor melding en aanpassing bijlagen 2, 4, 5, 9 en 10)

De Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat,

Gelet op de artikelen 2.2, eerste lid, 2.10, eerste lid, 3.4 eerste lid, 3.15, 3.24 eerste lid, en 3.25, derde lid, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013;

BESLUIT:

ARTIKEL I

De Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 wordt als volgt gewijzigd:

A

Artikel 35, onderdeel c, wordt als volgt gewijzigd:

1. In de aanhef wordt 'met betrekking tot de toepassing van virale vectoren of genetisch gemodificeerde bacteriën' vervangen door 'met betrekking tot andere toepassingen dan de toepassingen in de onderdelen a en b'.
2. Onder vervanging van de punt aan het slot van subonderdeel 4° door een puntkomma, worden na subonderdeel 4° negen subonderdelen toegevoegd, luidende:
 - 5°. een verandering in de productielocatie van het genetisch gemodificeerde organisme, dan wel de producent van het genetisch gemodificeerde organisme, voor zover het productieproces daarbij ongewijzigd blijft en de productie geen onderdeel uitmaakt van de vergunning;
 - 6°. een verandering van de fase van klinisch onderzoek van het genetisch gemodificeerde organisme, voor zover het maximum aantal proefpersonen dat is aangevraagd in de vergunning niet wordt overschreden;
 - 7°. een verandering van de doelpopulatie in de mens in klinisch onderzoek waaraan het genetisch gemodificeerde organisme wordt toegediend, mits de wijze van toediening, maximale dosis, wijze van afname van monsters en verwerking van die monsters ongewijzigd blijft, de verandering niet leidt tot een overschrijding van het maximum van het vergunde aantal proefpersonen en toepassing in de beoogde doelpopulatie in de mens niet van invloed is op de milieurisicobeoordeling;
 - 8°. uitvoeren van de werkzaamheden in een andere ruimte dan in de aanvraag aangeven voor zover deze ruimte zich binnen de opgegeven locatie bevindt en deze ruimte aan dezelfde voorwaarden voldoet als in de vergunning beschreven;
 - 9°. een aanpassing in de dosis van het genetisch gemodificeerde organisme voor zover de maximale dosis zoals voorgeschreven in de vergunning niet wordt overschreden;
 - 10°. een vermindering van het aantal toedieningen van het genetisch gemodificeerde organisme;
 - 11°. een verlenging van de periode die wordt gehanteerd tussen opeenvolgende toedieningen van het genetisch gemodificeerde organisme, voor die toepassingen waarbij het genetisch gemodificeerde organisme meermaals wordt toegediend, en waarbij de maximale dosis zoals voorgeschreven in de vergunning niet wordt overschreden;
 - 12°. toepassing van een ander desinfectiemiddel of ontsmettingsmiddel, voor zover het toe passen middel een effectieve en gevalideerde methode betreft om het genetisch gemodificeerde organisme te desinfecteren;
 - 13°. aanpassingen in de manier van opslag, periode van opslag, de duur van preparatie of de duur van de toediening van het genetisch gemodificeerde organisme voor zover deze voldoen aan dezelfde risicobeheersmaatregelen als beschreven in de vergunning.

B

Artikel 36, onderdeel c, komt te luiden:



- c. een omschrijving van de verandering, voorzien van een onderbouwing dat de verandering onder de van toepassing zijnde categorie valt.

C

Lijst A1 van bijlage 2 wordt als volgt gewijzigd:

1. Het geslacht ***Aspergillus*** wordt als volgt gewijzigd:
 - a. na de soort '*chevalieri*' wordt ingevoegd de soort '*luchuensis*';
 - b. de soort '*niger var. Awamori*' vervalt;
 - c. de soort '*niger var. niger*' wordt vervangen door '*niger*'.
2. Het geslacht '***Stomatococcus***' en de soort '*mucilaginosus*' vervallen.

D

Bijlage 4 wordt als volgt gewijzigd:

1. De tabel in § 4.1.1 wordt als volgt gewijzigd:
 - a. De familie '***Orthomyxoviridae***' wordt als volgt gewijzigd:
 - 1°. Bij het geslacht '*Influenza A virus*' worden voor de soort '*Influenza A virus*' achtereenvolgens ingevoegd het geslacht '*Influenza A virus*' in de eerste kolom, de soort 'Bat Influenza A virus H17N10' in de tweede kolom en '2' in de vierde kolom en het geslacht '*Influenza A virus*' in de eerste kolom, de soort 'Bat Influenza A virus H18N11' in de tweede kolom en '2' in de vierde kolom.
 - 2°. Bij het geslacht '*Influenza A virus*' wordt bij de soort '*Influenza A virus*' '3' in de derde kolom vervangen door '2'.
 - 3°. Bij het geslacht '*Influenza A virus*' wordt bij de soort '*Influenza A virus*, stam 'HongKong/1/68', '3' in de derde kolom vervangen door '2'.
 - 4°. Bij het geslacht '*Influenza A virus*' wordt bij de soort '*Influenza A virus*, stam 'Udorn/307/72', '3' in de derde kolom vervangen door '2'.
 - 5°. Bij het geslacht '*Influenza A virus*' wordt de soort '*Influenza A virus*, vaccinstam 'Puerto Rico/8/34' vervangen door de soort '*Influenza A virus*, vaccinstam 'Puerto Rico/8/34'.
 - 6°. Na de soort '*Influenza A virus*, vaccinstam 'Puerto Rico/8/34' wordt ingevoegd het geslacht '*Influenza A virus*' in de eerste kolom, de soort '*Influenza A virus*, hoogpathogene aviaire influenza A virussen van de subtypen H5 en H7, 1918 H1N1 (Spaanse griep), 1957 H2N2 (Aziatische griep), H7N9 virussen' in de tweede kolom, en '3' in de derde kolom.
 - b. Bij de familie '***Picornaviridae***' vervalt bij het geslacht 'Enterovirus' de soort '*Enterovirus C Poliovirus 1 en 3*' en wordt de soort '*Enterovirus C Poliovirus 2*' vervangen door '*Enterovirus C Poliovirus 1, 2 en 3*'.
 - c. Bij de familie '***Reoviridae***' vervalt bij het geslacht '*Rotavirus*', de soort '*Rotavirus E*'.
2. In tabel 4.2 worden na het geslacht '***Riemerella***' en de soort '*anatipestifer*', in de eerste kolom ingevoegd het geslacht '***Rothia***' en de soort '*mucilaginosus*' en '2' in de tweede kolom.

E

Bijlage 5 wordt als volgt gewijzigd:

1. Inschalingsartikel 5.4.3 wordt als volgt gewijzigd:
 - a. In onderdeel c wordt '**klasse 2 en betreft Enterovirus C Poliovirus type 1 of 3 of Enterovirus C Coxsackievirus type A1, A11, A13, A17, A19 tot en met A22, A24 en de donorsequentie is een capsidesequentie afkomstig van Enterovirus C Poliovirus type 2: ML-III klasse 2 en de combinatie van virale vector en virale donorsequentie is anders dan hierboven genoemd**: respectievelijk ML-III, ML-II,



ML-II.' vervangen door: '**klasse 2:** ML-III. Indien van de virale donorsequentie afkomstig van een klasse 3 of klasse 2 virus afdoende is onderbouwd dat dit niet kan leiden tot het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of het veranderen van het gastheerbereik of tropisme dan wel afdoende is onderbouwd dat ML-II voldoende inperking biedt: respectievelijk ML-II, ML-II.'

b. In onderdeel h wordt '**klasse 2 en betreft Enterovirus C Poliovirus type 1 of 3 of Enterovirus C Coxsackievirus type A1, A11, A13, A17, A19 tot en met A22, A24 en de donorsequentie is een capsidesequentie afkomstig van Enterovirus C Poliovirus type 2: ML-III klasse 2 en de combinatie van virale vector en virale donorsequentie is anders dan hierboven genoemd:** respectievelijk ML-III, ML-II, ML-II.' vervangen door: '**klasse 2:** ML-III. Indien van de virale donorsequentie afkomstig van een klasse 3 of klasse 2 virus afdoende is onderbouwd dat dit niet kan leiden tot het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of het veranderen van het gastheerbereik of tropisme dan wel afdoende is onderbouwd dat ML-II voldoende inperking biedt: respectievelijk ML-II, ML-II.'

2. Inschalingsartikel 5.10.2. wordt als volgt gewijzigd:

a. Onderdeel c komt te luiden:

- c. Activiteiten op ML-II met een genetisch gemodificeerd tweede generatie SIN lentiviraal vectorsysteem, derde generatie SIN lentiviraal vectorsysteem of translentiviraal vectorsysteem.
Inschaling: ML-II onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor activiteiten met een tweede generatie SIN lentiviraal vectorsysteem, een derde generatie SIN lentiviraal vectorsysteem of een translentiviraal vectorsysteem.

b. Onderdeel d vervalt.

c. Na onderdeel i wordt een onderdeel toegevoegd, luidende:

- j. Activiteiten op ML-II met genetisch gemodificeerd influenza A virus die niet vallen onder de onderdelen a of b.
Inschaling: ML-II onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor activiteiten met genetisch gemodificeerd influenza A virus.

3. Inschalingsartikel 5.10.4 wordt als volgt gewijzigd:

a. Onderdeel b komt te luiden:

- b. Activiteiten op ML-II met eieren in associatie met genetisch gemodificeerde virussen die niet vallen onder de onderdelen a, c, d of e.
Inschaling: ML-II onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor activiteiten met eieren in associatie met genetisch gemodificeerd virus.

b. Na onderdeel d wordt een onderdeel toegevoegd, luidende:

- e. Activiteiten op ML-II met eieren in associatie met genetisch gemodificeerd influenza A virus, die niet vallen onder de onderdelen a of c.
Inschaling: ML-II onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor activiteiten met eieren in associatie met genetisch gemodificeerd influenza A virus.

4. Aan inschalingsartikel 5.11.1 worden twee onderdelen toegevoegd, luidende:

- e. Activiteiten op PC-I met genetisch gemodificeerde planten opgenomen in bijlage 7 in associatie met biologische bestrijders.
Inschaling: PC-I onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor planten in associatie met biologische bestrijders.
- f. Activiteiten op PKb-I met genetisch gemodificeerde planten opgenomen in bijlage 7 in associatie met biologische bestrijders.
Inschaling: PKb-I onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor planten in associatie met biologische bestrijders.

5. Inschalingsartikel 5.12.1 wordt als volgt gewijzigd:

a. In onderdeel a wordt na 'gemodificeerde vissen' ingevoegd '(uitgezonderd *Danio rerio*)'.

b. Na onderdeel b wordt een onderdeel toegevoegd, luidende:



- c. Activiteiten op D-I met genetisch gemodificeerde *Danio rerio*.
Inschaling: D-I onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor genetisch gemodificeerde *Danio rerio*.

6. Inschalingsartikel 5.14.1 wordt als volgt gewijzigd:

a. Onderdeel d vervalt.

b. Na onderdeel e wordt een onderdeel toegevoegd, luidende:

- f. Activiteiten op DM-II met kleine zoogdieren in associatie met genetisch gemodificeerd influenza A virus die niet vallen onder onderdeel b.
Inschaling: DM-II onder toepassing van de aanvullende voorschriften voor activiteiten met genetisch gemodificeerd influenza A virus.

F

Bijlage 9 wordt als volgt gewijzigd:

1. Punt 9.1.1.3.3.5 komt te luiden:

9.1.1.3.3.5 Voor activiteiten met een genetisch gemodificeerd tweede generatie SIN lentiviraal vectorsysteem, derde generatie SIN lentiviraal vectorsysteem of translentiviraal vectorsysteem

- a. Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere lentivirussen.

2. Punt 9.1.1.3.3.6. vervalt.

3. In punt 9.1.1.3.3.15 wordt 'Voor activiteiten met eieren in associatie met genetisch gemodificeerd retrovirus of adenovirus' vervangen door: 'Voor activiteiten met eieren in associatie met genetisch gemodificeerd virus'.

4. Na punt 9.1.1.3.3.21 worden twee punten toegevoegd, luidende:

9.1.1.3.3.22. Voor activiteiten met genetisch gemodificeerd influenza A virus

- a. Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen;
b. Open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd;
c. De heterologe gensegmenten zijn volledig gekarakteriseerd;
d. Voor heterologe HA-coderende gensegmenten is de aanwezigheid van een polybasische klievingsplaats uitgesloten;
e. Medewerkers die symptomen van griep vertonen, zijn uitgesloten van de werkzaamheden;
f. Medewerkers zijn gevaccineerd tegen humaan influenza A virus of dragen een mond- en neuskapje, P2 of hogere specificatie.

9.1.1.3.3.23. Voor activiteiten met eieren in associatie met genetisch gemodificeerd influenza A virus

- a. Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen;
b. Open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd;
c. De heterologe gensegmenten zijn volledig gekarakteriseerd;
d. Voor heterologe HA-coderende gensegmenten is de aanwezigheid van een polybasische klievingsplaats uitgesloten;
e. Medewerkers die symptomen van griep vertonen, zijn uitgesloten van de werkzaamheden;
f. Medewerkers zijn gevaccineerd tegen humaan influenza A virus of dragen een mond- en neuskapje, P2 of hogere specificatie;
g. De geïnfecteerde eieren worden in een gesloten vloeistofdichte doos in een stoof bebroed;
h. De dozen worden uitsluitend in een veiligheidskabinet van klasse II geopend en bij breuk van een ei wordt de gesloten doos in zijn geheel geautoclaveerd.

5. Na punt 9.1.2.1.3.4. wordt een punt toegevoegd, luidende:

9.1.2.1.3.5. Voor activiteiten met gemodificeerde planten in associatie met biologische bestrijders

- a. De volgende biologische bestrijders worden gezien als zijnde onderdeel van het experiment en mogen vrij in de kweekcel aanwezig zijn: *Encarsia formosa* en *Eretmocerus eremicus* (sluipwesp), *Stratiolaelaps scimitus*, *Phytoseiulus persimilis*, *Carpoglyphus lactis* en *Macrocheles robustulus* (roofmijt), *Steinernema carpocapsae* en *Steinernema feltiae* (nematoden).

6. Na punt 9.1.3.2.3.3. wordt een punt toegevoegd, luidende:

9.1.3.2.3.4. Voor activiteiten met gemodificeerde planten in associatie met biologische bestrijders

- a. De volgende biologische bestrijders worden gezien als onderdeel van het experiment en mogen vrij in de kas aanwezig zijn *Encarsia formosa*, *Eretmocerus eremicus*, *Aphidius colemani*, *Aphidius ervi*, *Aphelinus abdominalis*, *Praon volucre*, *Ephedrus cerasicola* en *Trichogramma achaeae* (sluipwesp), *Stratiolaelaps scimitus*, *Phytoseiulus persimilis*, *Carpoglyphus lactis*, *Macrocheles robustulus*, *Neoseiulus californicus*, *Amblydromalus limonicus*, *Amblyseius swirskii*, *Neoseiulus cucumeris* en *Transeius montdorensis* (roofmijt), *Steinernema carpocapsae* en *Steinernema feltiae* (nematoden), *Macrolophus pygmaeus* en *Orius laevigatus* (roofwants), *Feltiella acarisuga* en *Aphidoletes aphidimyza* (galmug);
- b. Bij het gebruik van *Macrolophus pygmaeus* wordt 9.1.3.2.2, onderdeel i, vervangen door:
 - i. De deuren van de voorruimte van de kas worden niet gelijktijdig geopend;
 - ii. In de voorruimte worden voor de bestrijder geschikte (plak)vallen aangebracht;
 - iii. Er wordt een vloermat met ontsmettingsmiddel gehanteerd of er worden overschoenen gedragen die achtergelaten worden in de kas;
 - iv. De biologische bestrijder wordt na het experiment afgedood met een gevalideerde methode;
- c. Bij het gebruik van *Orius laevigatus* wordt 9.1.3.2.2, onderdeel i, vervangen door:
 - i. De deuren van de voorruimte van de kas worden niet gelijktijdig geopend;
 - ii. In de voorruimte worden voor de bestrijder geschikte (plak)vallen aangebracht;
 - iii. Er wordt een vloermat met ontsmettingsmiddel gehanteerd of er worden overschoenen gedragen die achtergelaten worden in de kas;
 - iv. Kieren en naden van de kas worden afgedicht;
 - v. De deur van de kas heeft aan de onderzijde veegborstels en in de sponning van de deur zijn aan de zij- en bovenkant tochtstrippen aangebracht;
 - vi. De biologische bestrijder wordt na het experiment afgedood met een gevalideerde methode;
- d. Bij het gebruik van *Feltiella acarisuga* en *Aphidoletes aphidimyza* (galmug), *Aphidius colemani*, *Aphidius ervi*, *Aphelinus abdominalis*, *Praon volucre* en *Ephedrus cerasicola* wordt 9.1.3.2.2, onderdeel i, vervangen door:
 - i. De deuren van de voorruimte van de kas worden niet gelijktijdig geopend;
 - ii. In de voorruimte worden voor de bestrijder geschikte (plak)vallen aangebracht;
 - iii. De biologische bestrijder wordt na het experiment afgedood met een gevalideerde methode;
- e. Bij het gebruik van *Neoseiulus californicus*, *Amblydromalus limonicus*, *Amblyseius swirskii*, *Neoseiulus cucumeris*, *Transeius montdorensis* en *Trichogramma achaeae* wordt 9.1.3.2.2, onderdeel i, vervangen door:
 - i. De deuren van de voorruimte van de kas worden niet gelijktijdig geopend;
 - ii. Er wordt een vloermat met ontsmettingsmiddel gehanteerd of er worden overschoenen gedragen die achtergelaten worden in de kas;
 - iii. Er wordt witte werkkleding gedragen zonder zakken. Na afloop van de werkzaamheden wordt deze werkkleding in de kas achtergelaten;
 - iv. De biologische bestrijder wordt na het experiment afgedood met een gevalideerde methode.

7. Punt 9.1.4.1.2.2, onderdeel j, komt te luiden:

- j. Vissen (uitgezonderd *Danio rerio*) en *Xenopus* worden gehouden in een adequate huisvesting zoals beschreven onder 9.1.4.1.2.3.1. *Danio rerio* wordt gehouden in een adequate huisvesting zoals beschreven onder 9.1.4.1.2.3.3. *Drosophila melanogaster* wordt gehouden in een adequate huisvesting zoals beschreven onder 9.1.4.1.2.3.2;

8. In punt 9.1.4.1.2.3.1 wordt na 'Voor activiteiten met genetisch gemodificeerde vissen' ingevoegd '(uitgezonderd *Danio rerio*)'.



9. Na punt 9.1.4.1.2.3.2. wordt een punt toegevoegd, luidende:

9.1.4.1.2.3.3. Voor activiteiten met genetisch gemodificeerde *Danio rerio*

- a. Bij het houden van de genetisch gemodificeerde *Danio rerio* in het verblijf hoeft paring niet voorkomen te worden;
- b. De dieren zijn gehuisvest in een als D-I verblijf ingerichte aquariumruimte;
- c. De dieren worden gehouden in aquaria met afsluitbaar deksel;
- d. Alle afvoerbuizen en afvoerputjes (doorstroomsysteem naar biologisch filter, rioolbuis) zijn voorzien van filters of gelijkwaardige voorzieningen, die zodanig zijn geconstrueerd dat de verspreiding van dieren langs deze weg wordt tegengegaan;
- e. Het afvalwater uit de aquaria wordt gefilterd met een gevalideerde methode, waarbij eventuele eitjes dan wel embryo's worden afgevangen, alvorens het wordt afgevoerd.

10. Punt 9.1.6.2.3.4. vervalt.

11. Na punt 9.1.6.2.3.12. wordt een punt toegevoegd, luidende:

9.1.6.2.3.13. Voor activiteiten met kleine zoogdieren in associatie met genetisch gemodificeerd Influenza A virus

- a. De dieren zijn gehuisvest in filtertopkooien;
- b. Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen;
- c. Open handelingen, waaronder alle handelingen waarbij een besmette filtertopkooi geopend wordt, worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd;
- d. De heterologe gensegmenten zijn volledig gekarakteriseerd;
- e. Voor heterologe HA-coderende gensegmenten is de aanwezigheid van een polybasische klievingsplaats uitgesloten;
- f. Medewerkers die symptomen van griep vertonen, zijn uitgesloten van de werkzaamheden;
- g. Medewerkers zijn gevaccineerd tegen humaan Influenza A virus of dragen een mond- en neuskapje, P2 of hogere specificatie.

G

In bijlage 10, deel C, vervalt artikel C:5, tweede lid.

ARTIKEL II

De Regeling van de Minister van Infrastructuur en Waterstaat van 27 oktober 2020, nr. IENW/BSK-2020/143803 houdende het tijdelijk deels buiten toepassing verklaren van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 en het intrekken van de Tijdelijke regeling afwijkende behandeling vergunningaanvragen genterapie in verband met bestrijding COVID-19 ter uitvoering van verordening (EU) 2020/1043 van het Europees Parlement en de Raad betreffende de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan en die bestemd zijn voor de behandeling of de voorkoming van de coronaviruziekte, alsmede de levering van die geneesmiddelen (PbEU 2020, L 231) (Stcrt. 2020, 54619) wordt ingetrokken.

ARTIKEL III

Deze regeling treedt in werking met ingang van 1 januari 2023.

Deze regeling zal met de toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

*De Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat,
V.L.W.A. Heijnen*



TOELICHTING

Algemeen

1. Inleiding en aanleiding

De Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (hierna: Regeling ggo) bevat technische voorschriften voor activiteiten met genetisch gemodificeerde organismen (hierna: ggo's).

Een aantal adviezen van de Commissie genetische modificatie (hierna: COGEM), input vanuit de gebruikers en technische en wetenschappelijke ontwikkelingen hebben geleid tot de noodzaak een aantal wijzigingen in de Regeling ggo aan te brengen. Het betreft onder meer aanpassingen van de pathogeniteitsklasse van een aantal organismen, waaronder het poliovirus en het influenzavirus. Pathogeniteit (ziekmakendheid) is een belangrijk aspect voor de inschatting van mogelijke negatieve effecten van organismen. De mate van inperking tijdens het werken met ggo's hangt onder meer af van de mate van pathogeniteit van het uitgangsgo. De organismen die voor het werken met ggo's gebruikt worden, zijn ingedeeld in de verschillende pathogeniteitsklassen (PG) 1 t/m 4, waarbij 1 niet ziekmakend is en 4 zeer ziekmakend, zonder een behandelmogelijkheid.

Ten aanzien van het ingeperkt gebruik – werken met ggo's in ingeperkte ruimten zoals laboratoria – bevat de Regeling een aantal bijlagen die van toepassing zijn op het doen van een risicobeoordeling voor activiteiten met ggo's. Het doel van die risicobeoordeling en de daaruit voortvloeiende maatregelen is te bewerkstelligen dat het risico voor de mens en het milieu bij het werken met ggo's niet hoger is dan verwaarloosbaar klein. De bijlagen bij de Regeling ggo stellen de gebruikers in staat een risicobeoordeling op te stellen en op basis daarvan kennisgevingen en vergunningaanvragen te doen. Onderdeel van dit stelsel is ook bijlage 9 met de standaardvoorschriften, waaraan bij de uitvoering van activiteiten met ggo's voldaan moet worden. Deze bijlagen worden regelmatig aangepast om te voldoen aan de laatste stand van de techniek, dat wil zeggen de laatste wetenschappelijke kennis. De onderhavige wijzigingsregeling wijzigt hiertoe de artikelen 35 en 36 en de bijlagen 2, 4, 5, 9 en 10.

Ten aanzien van de introductie in het milieu van ggo's – zoals het toepassen van ggo's in klinische studies – kent de Regeling ggo in paragraaf 3.1.3 (de artikelen 34 tot en met 36) de uitwerking van de bevoegdheid in paragraaf 3.2.4, specifiek de artikelen 3.15 en 3.16, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (hierna: Besluit ggo) om categorieën van gevallen aan te wijzen waarin veranderingen in de uitvoering van een klinische studie via een melding kunnen worden afgehandeld, indien die wijziging geen gevolgen heeft voor de milieurisicobeoordeling (hierna: MRB). Het wijzigen van de vergunning is niet nodig. Ervaringen met klinische studies en veel voorkomende veranderingen daarbij, hebben een aantal categorieën van gevallen opgeleverd die inderdaad geen wijziging van de MRB opleveren. Voor deze categorieën van gevallen volstaat nu een melding. De onderhavige wijzigingsregeling wijzigt hiertoe de artikelen 35 en 36.

De wijzigingen zijn geheel technisch van aard en doen geen afbreuk aan het veilig werken met ggo's.

2. De wijzigingen

2.1 Polio (§ 4.1.1 van bijlage 4, inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h, van bijlage 5)

a. De huidige praktijk

De ziekte die het poliovirus veroorzaakt, kan met name bij kinderen leiden tot verlamming, met kans op overlijden. Er is geen geneesmiddel beschikbaar, maar er zijn wel vaccins. In het verleden is het poliovirus, bestaande uit 3 typen, ingeschaald in pathogeniteitsklasse 2. In 2015 is poliovirus type 2 door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wereldwijd uitgeroerd verklaard. In het kader van de ontwikkelingen rond de wereldwijde bestrijding van het poliovirus heeft de COGEM in 2017 geadviseerd de pathogeniteitsclassificatie van poliovirus type 2 omhoog te schalen naar klasse 3. Dit advies heeft eerder al geleid tot wijziging van de Regeling ggo met ingang van 1 oktober 2017.¹

¹ Regeling van de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu van 28 september 2017, nr. IENM/BSK-2017/217713 tot wijziging van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (aanpassing artikelen 18 en 28 en bijlagen 2, 4 en 5) (Stcrt. 2017, 53999)



b. Ontwikkelingen in de praktijk

In oktober 2019 is ook poliovirus type 3 door de WHO uitgeroeid verklaard. Poliovirus type 1 is nog niet uitgeroeid, maar het aantal wereldwijde besmettingen met dit type is sinds 2014 sterk teruggedrongen. In navolging van het advies over poliovirus type 2, heeft de COGEM de pathogeniteitsklasse van poliovirus type 1 en type 3 herzien.

Op grond van het risico van herintroductie van een bijna uitgeroeid virus, de ernst van het ziektebeeld en rekening houdend met het WHO actieplan, adviseert de COGEM om naast poliovirus type 2, ook poliovirus type 1 en type 3 omhoog te schalen van pathogeniteitsklasse 2 naar klasse 3.

Opgemerkt wordt dat deze omhoogschaling alleen gevolgen heeft voor het werken met het genetisch gemodificeerde poliovirus. Activiteiten met het wildtype (het niet-gemodificeerde) poliovirus valt buiten de scope van de ggo-regelgeving.

Als onderdeel van de wereldwijde uitroeiing van het poliovirus beveelt de WHO aan om het bezit van poliovirus(materiaal) te beperken tot gespecialiseerde laboratoria (zogenaamde polio-essential facilities, PEF's) waarvoor strenge inperkingseisen gelden.

Ten einde adequaat opvolging te geven aan deze WHO-aanbeveling in Nederland, bereidt het Ministerie van VWS een wijziging van de Wet publieke gezondheid voor.² De essentie van die wijziging is het invoeren van een vergunningplicht voor dergelijke PEF's waarbij voor het verkrijgen en behouden van een vergunning aan de strenge inperkingsmaatregelen voor het werken met poliovirus-sen moet worden voldaan.

c. Wijzigingen in de Regeling ggo

Als gevolg van het COGEM advies om ook poliovirus type 1 en type 3 omhoog te schalen van pathogeniteitsklasse 2 naar klasse 3, is in bijlage 4 de pathogeniteit van het poliovirus type 1 en type 3 gewijzigd in '3'. Als gevolg daarvan worden ook enkele aanpassingen in bijlage 5, de vaste risicobeoordeling voor ingeperkt gebruik, doorgevoerd, zodat de hogere pathogeniteit ook daadwerkelijk leidt tot een hogere inschaling van de werkzaamheden met polio.

Deze voorgestelde verhoging van de pathogeniteitsklasse verplicht bedrijven en instellingen die met polio (blijven) werken, om de voorschriften uit bijlage 9 te gaan hanteren die behoren bij de inschaling op ML-III. Deze voorschriften bewerkstelligen een hoge mate van inperking, onder meer door het voorschrijven van een onderdrukrimte met toegangssluis. Op die manier wordt voorkomen dat het poliovirus uit het laboratorium kan ontsnappen.

Deze maatregelen zijn gelijkwaardig aan de eisen die in de nabije toekomst via een wijziging van de Wet publieke gezondheid voor alle PEF's zullen gelden.

2.2 Influenza (§ 4.1.1 van bijlage 4, inschalingsartikelen 5.10.2, onderdeel j (nieuw), 5.10.4, onderdeel e (nieuw), 5.14.1, onderdeel f (nieuw), van bijlage 5, punten 9.1.1.3.3.22 (nieuw), 9.1.1.3.3.23 (nieuw), 9.1.6.2.3.13 (nieuw) van bijlage 9)

a. Huidige praktijk

In 2004 heeft de COGEM alle influenza A virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. Sinds die tijd is nieuwe kennis opgedaan en blijkt dat niet alle influenza virussen even pathogeen zijn. Inmiddels is in andere lidstaten de pathogeniteitsklasse van verschillende influenza A virussen lager vastgesteld.

b. Ontwikkelingen in de praktijk

In het licht van de voortschrijdende wetenschappelijke kennis en inzichten over het Influenza A virus heeft de COGEM geoordeeld dat het merendeel van de influenza A virussen voldoen aan de criteria voor een klasse 2-indeling³. De reden hiervoor is dat deze influenza A virussen laagpathogeen zijn voor de natuurlijke gastheer en in het algemeen geen tot milde symptomen veroorzaken.

Er zijn enkele influenzavirussen die een ernstiger ziektebeeld bij mens of dier kunnen veroorzaken. De COGEM is van oordeel dat deze virussen niet in aanmerking komen voor omlaagschaling van klasse 3 naar 2. De COGEM merkt op dat deze wijziging van de inschaling aansluit bij die van andere lidstaten van de Europese Unie en Nederland daardoor niet langer een uitzonderingspositie inneemt.

Ten einde dit advies correct in de regelgeving te kunnen verwerken en de vaste risicobeoordeling van bijlage 5 voor de ernstige influenzavirussen correct op het inschalingsniveau ML-III te laten uitkomen,

² Voorstel van wet tot wijziging van de Wet publieke gezondheid vanwege de invoering van een vergunningplicht en een meldplicht ter zake van het verrichten van handelingen met poliovirus en enkele andere wijzigingen.

³ CGM/201006-02 van 6 oktober 2020.



heeft COGEM op verzoek van de Minister een aanvullend advies uitgebracht.⁴ Op grond van beide adviezen zijn wijzigingen aangebracht in de bijlagen 4, 5 en 9.

c. Wijzigingen in de Regeling ggo

Naar aanleiding van het COGEM-advies worden de pathogeniteitsklassen van de verschillende type influenza A virussen in bijlage 4 gewijzigd in '2', met uitzondering van een aantal virulentere virussen die niet in aanmerking komen voor deze omlaagschaling.

Daarnaast wordt inschalingsartikel 5.4.3 (bijlage 5) aangepast, om zeker te stellen dat bij gebruik van niet-omlaaggeschaalde influenza A virussen een inschaling op ML-III gehandhaafd blijft.

Door de gekozen formulering dient de gebruiker na te gaan – en naar de Minister te onderbouwen – dat de gebruikte virussen en de te verrichten activiteiten niet leiden tot genetisch gemodificeerde virussen met een hogere pathogeniteit, een grotere virulentie of transmissie, of een gewijzigd gastheerbereik of tropisme dan het uitgangsgenoom. Indien dat wel het geval is, is inschaling op ML-III noodzakelijk. Overigens is niet alleen influenza de aanleiding voor deze wijziging.

Uit meerdere COGEM adviezen blijkt dat inschaling van klasse 2 virussen met sequenties van klasse 2 of klasse 3 virussen kan leiden tot een hogere inschaling dan de ML-II inschaling die in inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h, werd vermeld. Dat geldt naast influenza A virussen (zie CGM/201006-02 en CGM/210618-01) ook voor onder andere Enterovirus type C virussen en Parechovirussen (zie CGM/070115-01). In inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h, is nu opgenomen dat klasse 2 virussen met sequenties van klasse 2 of klasse 3 virussen uitsluitend op ML-II kunnen worden ingeschaald indien van de virale donorsequentie afkomstig van een klasse 2 of klasse 3 virus afdoende is onderbouwd dat dat niet kan leiden tot het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of het veranderen van het gastheerbereik of tropisme dan wel afdoende is onderbouwd dat ML-II voldoende inperking biedt. Bij het achterwege blijven van een onderbouwing geldt standaard de ML-III inschaling.

Tot slot zijn enkele voorschriften uit bijlage 9 aangepast op de vermelde wijziging van de pathogeniteitsklasse van Influenza A virussen.

2.3 Toevoeging en wijziging pathogeniteit diverse organismen (Bijlagen 2 en 4)

a. Huidige praktijk

Zoals onder paragraaf 2.1 is toegelicht, is de mate van pathogeniteit relevant voor de inschaling van de werkzaamheden met ggo's. Wetenschappelijke ontwikkelingen ten aanzien van de pathogeniteit van (micro)organismen worden door de COGEM bijgehouden en leiden zo nodig tot adviezen tot aanpassing. Deze adviezen worden vervolgens verwerkt tot aanpassingen in de relevante bijlagen bij de Regeling ggo.

b. Ontwikkelingen in de praktijk

Voor een (groot) aantal organismen is door de COGEM vastgesteld dat de pathogeniteitsklasse moet worden opgenomen, zodat de bijlagen bij de Regeling ggo moeten worden aangepast. Voor enkele organismen is geadviseerd de pathogeniteit te verhogen of het organisme te schrappen uit de bijlage. Het gaat om:

- *Stomatococcus mucilaginosus* (bacterie), CGM/211025-01;
- *Rotavirus E* (virus), CGM/211117-01;
- *Aspergillus awamori* (schimmel), CGM/211004-01.

De bacterie *Stomatococcus mucilaginosus* valt nu onder pathogeniteitsklasse 1 (apathogeen). De COGEM adviseert om deze bacterie toe te kennen aan een ander geslacht en er vervolgens de pathogeniteitsklasse 2 aan toe te kennen.

Rotavirus E wordt door de International Committee on Taxonomy of Viruses niet meer als aparte soort erkend, waarop de COGEM adviseert om de vermelding van het *rotavirus E* bijlage 4 te laten vervallen.

Voor de schimmel *Aspergillus awamori* geldt dat recent wetenschappelijk onderzoek een ander beeld creëert over de taxonomische indeling, dan de indeling die tot voor kort werd gehanteerd. Kort samengevat is vastgesteld dat *Aspergillus awamori* isolaten in feite behoren tot andere *Aspergillus*-soorten. De op bijlage 2 lijst A1 vermelde soorten 'Aspergillus niger var niger' en 'Aspergillus niger var awamori' worden naar aanleiding van COGEM advies CGM/211004-01 vervangen door de soorten 'Aspergillus niger' en 'Aspergillus luchuensis'. Naar aanleiding van dit advies vallen isolaten die

⁴ CGM/210618-01 van 18 juni 2021.



voorheen zijn getypeerd als 'Aspergillus (niger var) awamori' maar die behoren tot de soort 'Aspergillus welwitschiae' (voorheen een synoniem van Aspergillus awamori) onder de plantpathogene schimmels van klasse 2, zoals reeds vermeld in tabel 4.3.a. onder bijlage 4.3. Voor de verdere details wordt verwezen naar het COGEM-advies CGM/211004-01.

Bij wijzigingen als deze, dienen de gebruikers hun risicobeoordeling(en) opnieuw uit te voeren met de nieuwe gegevens (artikel 2.27 Besluit ggo). Bij een andere uitkomst van de risicobeoordeling moet de gebruiker de werkwijze aanpassen en mogelijk een kennisgeving doen bij de Minister. Omdat van veel werkzaamheden op inperkingsniveau I geen kennisgeving aan de Minister gedaan hoeft te worden, is niet bekend voor welke gebruikers deze wijzigingen van invloed zijn op de bedrijfsvoering. Om die reden worden de bovengenoemde wijzigingen via deze wijzigingsregeling vooraf breed bekend gemaakt.

2.4 Overige wijzigingen ingeperkt gebruik (inschalingsartikel 5.10.4, onderdeel b, van bijlage 5, punten 9.1.2.1.3.5 (nieuw), 9.1.3.2.3.4 (nieuw) en 9.1.4.1.2.3.3 (nieuw) van bijlage 9)

a. Huidige praktijk

Als gevolg van ervaringen van gebruikers bij het gebruik van de vaste inschalingen en het werken conform de voorschriften, ontvangt de uitvoeringsorganisatie, Bureau GGO, regelmatig vragen over deze materie. Deze vragen leiden soms tot de conclusie dat voor inschalingen en voorschriften verduidelijkingen of aanpassingen nodig zijn om het doel en het veilig werken met ggo's, te kunnen blijven garanderen of te verbeteren.

Voor deze wijzigingsregeling is gebruik gemaakt van ervaringen en aanbevelingen ten aanzien van het inschalingsartikel over het gebruik van eieren om virussen op te kweken alsmede ten aanzien van de voorschriften voor het gebruik van biologische bestrijders in ingeperkte kassen, de huisvesting van zebavissen en diverse andere inperkingsvoorschriften.

b. Ontwikkelingen in de praktijk

De bepaling waarmee werkzaamheden met eieren, waarin virussen worden opgekweekt, worden ingeschaald, geldt nu voor een aantal virussen, maar moet worden uitgebreid tot alle virussen. Riscotechnisch is dat geen probleem.

Bij werkzaamheden met planten in ingeperkte kassen of kweekcellen is het soms nodig om plaagdieren te bestrijden. De wens bestaat om daarbij de mogelijkheid te krijgen om biologische bestrijders (o.a. sluipwespen en roofwantsen) in te zetten.

Voor zebavissen (*Danio Rerio*), een veel gebruikte soort bij onderzoek, geldt dat de vrouwelijke en mannelijke dieren in separate aquaria gehouden moeten worden, tenzij een gezamenlijke huisvesting voor het onderzoek noodzakelijk is. Uit onderzoek blijkt dat deze vissen beter gedijen bij gezamenlijke huisvesting, ook als dat voor het onderzoek niet noodzakelijk is.

c. Wijzigingen

Om te bereiken dat gebruikers vaker eieren kunnen gebruiken om virussen op te kweken, is een wijziging aangebracht in inschalingsartikel 5.10.4, onderdeel b. (bijlage 5).

De voorschriften uit bijlage 9 zijn op de volgende onderdelen aangepast:

- Om biologische bestrijders mogelijk te maken, zijn de voorschriften in de punten 9.1.2.1.3.5. en 9.1.3.2.3.4. toegevoegd.
- Een nieuw voorschrift in punt 9.1.4.1.2.3.3. is toegevoegd, waarmee de gezamenlijke huisvesting van vrouwelijke en mannelijke zebavissen als uitgangspunt wordt genomen.
- Daarnaast zijn nog enkele andere punten gewijzigd of vervallen.

2.5 Meldingen artikel 35 van de Regeling ggo (artikel 35, onderdeel c, en artikel 36, onderdeel c (nieuw))

a. Huidige praktijk

Voor de introductie in het milieu voor overige doeleinden – veldproeven met gewassen of klinische proeven met genterapie – dient een vergunning te worden aangevraagd op grond van hoofdstuk 3 van het Besluit ggo. Door opgedane ervaringen en tussentijdse uitkomsten van klinische proeven, zijn soms aanpassingen nodig van de vergunde activiteiten. Te denken valt aan een andere locatie voor het houden van een veldproef, een andere toedieningswijze van een genterapeuticum. Het Besluit ggo voorziet niet alleen in een procedure voor dergelijke wijzigingen, maar kent tevens een mogelijkheid om categorieën van gevallen aan te wijzen, waardoor wijzigingen die geen invloed op de (eerder) uitgevoerde milieurisicobeoordeling hebben, eenvoudig kunnen worden doorgevoerd met een melding conform paragraaf 3.2.4 van het Besluit ggo. Binnen de randvoorwaarden van de



artikelen 35 en 36 van de Regeling ggo geldt een gemelde wijziging als behorend tot de verleende vergunning en de daaraan gestelde voorwaarden.

Een melding wordt binnen 5 werkdagen afgehandeld, zonder afgifte van een beschikking. Aan het publiek wordt niet actief bekend gemaakt dat er aspecten zijn gemeld (geen bekendmaking). Aangezien enkel aspecten kunnen worden gemeld die geen gevolgen hebben voor de MRB blijft de veiligheid voor de gezondheid van de mens en voor het milieu gewaarborgd. Artikel 35 bevat de opsomming van de categorieën van gevallen waarin een melding gedaan kan worden.

b. Ontwikkelingen in de praktijk

Het aantal categorieën van gevallen waarvoor, bij het toepassen van virale vectoren of genetisch gemodificeerde bacteriën, een melding kan worden gedaan, is beperkt (artikel 35, onderdeel c). Inmiddels worden juist deze toepassingen veelvuldig gebruikt en bestaat veel ervaring met de beperkte risico's ervan. Op basis van deze ervaring blijkt het mogelijk te zijn om meer categorieën van gevallen aan te wijzen waarin het doen van een melding mogelijk is. Bovendien is voldoende ervaring opgedaan met andere dan virale vectoren of genetisch gemodificeerde bacteriën, waardoor deze beperking van de werking van artikel 35, onderdeel c, aanhef, kan vervallen.

Aangezien de melding een snelle werkwijze is om wijzigingen op lopend onderzoek door te voeren, waarbij zowel de werklust voor aanvragers als de uitvoeringsorganisatie minimaal is, is het noodzakelijk om zo veel mogelijk categorieën van gevallen aan te wijzen. Zo wordt – binnen de begrenzing van de verleende vergunning – een melding mogelijk geacht voor onder meer:

- Wijzigingen in aantallen proefpersonen, doelpopulatie en toe te dienen dosis.
- Wijzigingen in fabricage, opslag en preparatie.

Artikel 35, onderdeel c, bevat nadere begrenzingsvoorwaarden voor ieder van die onderwerpen om zeker te stellen dat de aard en omvang van de wijziging geen gevolgen zullen hebben voor de eerder beoordeelde milieurisico's.

c. Wijzigingen in de Regeling ggo

Artikel 35, onderdeel c, wordt aangepast, zodat de aanwijzing van de categorieën van gevallen niet alleen ziet op klinische proeven met virale vectoren of genetisch gemodificeerde bacteriën, maar op alle ggo's die voor klinische proeven kunnen worden ingezet.

Daarnaast zijn aan onderdeel c, 9 categorieën van gevallen toegevoegd waarvoor een melding van een wijziging kan worden gedaan.

Tot slot wordt aan artikel 36, onderdeel c, toegevoegd dat bij een melding tevens onderbouwd moet worden dat de wijziging daadwerkelijk tot de betreffende categorie behoort. Die onderbouwing betekent overigens niet dat onderbouwd moet worden dat er geen gevolgen voor de uitgevoerde MRB zijn.

2.6 Overige aanpassing introductie in het milieu voor overige doeleinden (artikel C:5, tweede lid, deel C, bijlage 10 en bijlage bij deze toelichting)

a. Huidige praktijk

Artikel 3.26a in verbinding met artikel 3.24 van het Besluit ggo biedt de mogelijkheid om ggo's aan te wijzen waarvoor voor klinische studies een vergunning onder vaste voorschriften (hierna: VOV) kan worden verleend met een beslistermijn van maximaal 56 dagen.

Het aanwijzen van ggo's waarvoor een VOV kan worden verleend, is mogelijk wanneer het ggo en de te verrichten werkzaamheden onder alle omstandigheden tot een verwaarloosbaar risico zullen leiden. Ter onderbouwing daarvan wordt gebruik gemaakt van gestandaardiseerde milieurisicobeoordelingen (MRB's) die in het Europese Interplay traject⁵ zijn vastgesteld en door Nederland worden onderschreven. Deze gestandaardiseerde MRB's zijn de weerslag van de vele eerdere vergunningen die voor dergelijke toepassingen zijn verleend en de positieve ervaringen daarmee. Er zijn op dit moment 4 ggo's waarvoor een VOV kan worden aangevraagd.

b. Ontwikkelingen in de praktijk

Onderzoek heeft uitgewezen dat bij het gebruik van humane cellen genetisch gemodificeerd met virale vectoren afgeleid van muizen gamma-retrovirussen dan wel humaan immunodeficiëntievirus, waarbij geen risico bestaat op de vorming van replicatiecompetent virus en waarbij residuele infectieuze

⁵ Overleg tussen de Europese Commissie en de lidstaten om de uitvoering van de Europese regels over klinische proeven waarbij genetische modificatie wordt gebruikt (gentherapie) te verbeteren.



retrovirale of lentivirale partikels afwezig zijn, er geen groter milieurisico bestaat indien deze therapie wordt toegediend aan HIV-positieve personen. De huidige restrictie voor de VOV op basis van artikel 39b kan worden versoepeld.

c. Wijzigingen in de Regeling ggo

De restrictie van artikel C:5, tweede lid, waarbij HIV-positieve personen waren uitgesloten van deelname aan klinische proeven is vervallen. De (vernieuwde) milieurisicobeoordeling die deze wijziging ondersteunt, is opgenomen in de bijlage bij deze toelichting.

3. Adviseringen COGEM

Een deel van de in deze regeling opgenomen wijzigingen is geïnitieerd of onderbouwd door adviezen van de COGEM. Bij de bespreking van de diverse onderwerpen zijn de gebruikte adviezen benoemd en geïdentificeerd.

Overzicht van de gebruikte COGEM adviezen:

Onderwerp	COGEM advies
Polio	CGM/210916-01 'omhoogschaling pathogeniteitsklasse poliovirus'
Influenza	CGM/201006-02 'Heroverweging pathogeniteitsclassificatie influenza A virussen' CGM/210618-01 'Vervolgadvies heroverweging pathogeniteitsclassificatie Influenza A virussen' CGM/210618-02 'Pathogeniteitsclassificatie van de vleermuis influenza A virussen H17N10 en H18N11'
Pathogeniteitsclassificaties	CGM/211025-01 (Stomatococcus mucilaginosus) CGM/211117-01 (Rotavirus E) CGM/211004-01 (Aspergillus awamori)
Eieren	Geen
Biologische bestrijders	CGM/200430-01 'Inperking van biologische bestrijders in PKb-I kassen met bloeiende genetisch gemodificeerde planten' CGM/220718-02 'Advies inperking biologische bestrijders PKb-I en PC-I – Roofmijten' CGM/220718-03 'Advies inperking biologische bestrijders PKb-I en PC-I – Galmuggen' CGM/220718-04 'Advies inperking biologische bestrijders PKb-I en PC-I – Roofwantsen' CGM/220718-01 'Advies inperking biologische bestrijders PKb-I en PC-I – Nematoden en bacteriële preparaten' CGM/220718-05 'Advies inperking biologische bestrijders PKb-I en PC-I – Sluipwespen' (alle van 18 juli 2022)
Huisvesting zebnavissen	CGM/220422-01 'Advies huisvesting gg-zebravissen'
Bestaande voorschriften	Geen
Melding art 35	Geen
Aanpassing VOV	Geen

4. Gevolgen

Van de in deze wijzigingsregeling opgenomen wijzigingen in de Regeling ggo zijn de wijzigingen ten aanzien van polio, influenza A en de artikelen 35 en 36, wijzigingen met (enige) impact op de lasten voor het bedrijfsleven.

4.1 Polio

De hogere pathogeniteitsklasse voor poliovirussen heeft tot gevolg dat niet volstaan kan worden met een (wijziging van een) kennisgeving, maar een (wijzigings)vergunning moet worden aangevraagd. De gevolgen van de administratieve lasten voor bedrijven en instellingen zijn echter nihil. Nog steeds moet een risicobeoordeling worden opgesteld en eenzelfde hoeveelheid informatie worden verzameld en ingediend. Alleen het aantal wachtdagen kan in beginsel iets toenemen wanneer een wijziging van de vergunning moet worden aangevraagd. Bij een wijziging van een kennisgeving is geen wachttijd, bij een wijziging van een vergunning is de wachttijd 45 dagen.

Het betreft enkele bedrijven en de verwachte jaarlijkse wijzigingen van alle vergunningen (een paar) is zo gering dat feitelijk geen representatieve berekening van het aantal wachtdagen gemaakt kan worden.

De verhoging van de pathogeniteit heeft tevens invloed op de nalevingskosten. De laboratoria voor het werken op inperkingsniveau II zijn minder gecompliceerd en daardoor goedkoper dan de laboratoria voor het werken op inperkingsniveau III.

Dat kan worden genuanceerd met de vaststelling dat de bedrijven en instellingen die met polio werken al ingericht zijn op het werken op inperkingsniveau III, omdat polio type 2 al langere tijd op dat niveau is ingeschaald. Of en in hoeverre deze bedrijven en instellingen hun bestaande laboratoria moeten



uitbreiden, is zeer bedrijfsspecifiek en kan niet gegeneraliseerd worden. Daarom kan geen representatieve berekening worden gemaakt van mogelijke nalevingskosten.

4.2. Influenza

De omlaagschaling van de pathogeniteitsklasse van veel influenza A virussen heeft het omgekeerde effect als beschreven bij de verhoging van de pathogeniteit van polio. Volstaan kan worden met een kennisgeving en bij wijziging is geen sprake meer van wachtdagen. De nalevingskosten zullen lager zijn door de minder hoge eisen die worden gesteld aan laboratoria op niveau II.

Omdat niet alle influenza A virussen omlaag worden geschaald en omdat niet centraal wordt bijgehouden welke bedrijven met welke typen influenza A virussen werken, kan geen kwantitatieve berekening van de vermindering van de lasten worden gegeven. Volstaan moet worden met de vaststelling dat de afname van de administratieve lasten en de nalevingskosten hoger zal zijn dan de toename van deze lasten als gevolg van de verhoging van de pathogeniteit van het poliovirus.

4.3. Artikel 35 en 36

Als gevolg van het vaker kunnen melden van een wijziging van de vergunning, vermindert het aantal wachtdagen waarmee de gebruikers geconfronteerd worden. Omdat nog steeds informatie moet worden verzameld en ingediend, is geen vermindering van de administratieve lasten te verwachten. Voor de vermindering van het aantal wachtdagen wordt met de volgende gegevens gewerkt: per jaar worden circa 30 vergunningen voor genterapie ontvangen, waarvan circa 20 wijzigingsvergunningen. Van deze circa 20 wijzigingsvergunningen zullen waarschijnlijk circa 14 aanvragen vervangen worden door meldingen. Een vergunningprocedure levert een wachttijd van 8 weken, dus 56 dagen op. Bij een melding is sprake van een wachttijd van 5 dagen.

Dit levert een vermindering op van $14 \times (56-5) = 714$ wachtdagen op.

4.4 Overige wijzigingen

De overige wijzigingen in deze wijzigingsregeling – wijziging pathogeniteit, overige wijzigingen ingeperkt gebruik en introductie in het milieu – hebben geen direct kwantificeerbare gevolgen voor de administratieve of nalevingslasten van het bedrijfsleven.

Samenvattend geldt dat de administratieve en nalevingslasten alsmede het aantal wachtdagen per saldo enigszins afneemt door de wijzigingen in deze regeling.

5. Consultatie

5.1 Regeldruk

Het Adviescollege Toetsing Regeldruk (ATR). Het Adviescollege toetsing regeldruk (ATR) heeft het dossier niet geselecteerd voor een formeel advies, omdat het naar verwachting geen omvangrijke gevolgen voor de regeldruk heeft.

5.2 HUF-toets

De Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) – de toezichthoudende instantie voor het Besluit ggo – is gevraagd de handhaafbaarheids-, uitvoerbaarheids- en fraudebestendigheidstoets (HUF-toets) uit te voeren. De ILT constateert dat de aanpassingen voortkomen uit eerder afgegeven adviezen van de COGEM die onder meer volgen op verzoeken/signalerings uit het veld en onderkent die ook. De regelgeving is beoordeeld als handhaafbaar, uitvoerbaar en fraudebestendig.

5.3 MKB-toets

De MKB-toets, bedoeld voor voorgenomen wet- en regelgeving met naar verwachting substantiële impact op het Midden- en Kleinbedrijf, is niet uitgevoerd. Uit het rapport 'Evaluatie van het Besluit en de Regeling genetisch gemodificeerde organismen 2013'⁶ blijkt dat het Besluit ggo van toepassing is op circa 240 bedrijven die aan de kwalificatie MKB voldoen en op circa 25 bedrijven die te beschouwen zijn als grote bedrijven en instellingen. Voor de 240 MKB-bedrijven zijn met name de wijzigingen onder ingeperkt gebruik relevant, met uitzondering van de verhoging van de pathogeniteit van polio. Genterapie vindt vrijwel uitsluitend plaats door grotere (academische) instellingen. De gevolgen van de wijziging onder ingeperkt gebruik, beschreven in paragraaf 4.1, 4. en 4.3, zijn niet substantieel en

⁶ Beleidsnota Biotechnologie; Brief regering; Evaluatie van het Besluit en de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Kamerstukken II 2018/19, 27 428, nr. 362).



uitsluitend positief. Derhalve kon de MKB-toets achterwege blijven.

5.4 Internetconsultatie

Er is afgezien van internetconsultatie omdat het ontwerp van deze regeling op grond van artikel 1.9, eerste lid, van het Besluit ggo met het oog op inspraakreacties bekend is gemaakt in de Staatscourant (zie hierna onder 4. Bekendmaking ontwerpregeling).

6. Bekendmaking ontwerpregeling

Op grond van artikel 1.9, eerste lid, van het Besluit ggo is het ontwerp van deze wijzigingsregeling bekend gemaakt in de Staatscourant⁷ met het doel een ieder in de gelegenheid te stellen over het ontwerp wensen en bedenkingen ter kennis van de Minister te brengen. Naar aanleiding van die bekendmaking heeft de Minister een reactie ontvangen van de beroepsvereniging van Biologische Veiligheidsfunctionarissen (hierna: BVF-Platform).

Het BVF-Platform merkt op dat de wijzigingen in inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h van bijlage 5 tot grotere lasten voor de gebruiker zullen leiden, omdat vanaf nu een onderbouwing dient te worden geleverd dat het in te schalen organisme en de daarmee te verrichten activiteiten geen gevolgen hebben voor pathogeniteit, virulentie en dergelijke. Daarbij stelt het BVF-platform vast dat pathogeniteit, virulentie en dergelijke vage en arbitraire termen zijn, waardoor een onderbouwing niet kan worden gebaseerd op experimentele gegevens. Het BVF-platform doet een voorstel tot aanpassing van de wijziging, om de onderbouwing wat betreft gevolgen voor de pathogeniteit, virulentie en dergelijke te beperken tot influenza A virussen, waardoor naar het inzicht van het BVF-platform een veel minder grote werklast ontstaat.

Reactie: De huidige formulering van inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h stelt dat een PG2 virus met een insert afkomstig van een PG2, of PG3 virus op ML-II ingeschaald kan worden. In de praktijk is dit echter niet altijd het geval gebleken. Situaties waar een hogere inschaling noodzakelijk is, komen niet alleen voor in de context van Influenza A virussen (zie de COGEM-adviezen CGM/201006-02 en CGM/210618-01), maar ook voor bijvoorbeeld Parechovirussen (COGEM advies CGM/070115-01) en Coronavirussen (COGEM adviezen CGM/210301-01 en CGM/201216-01).

Dit gegeven leidt er in de praktijk toe dat vaak aanvullende informatie dan wel onderbouwing nodig is om tot een juiste inschaling te komen. Die aanvullende informatie moet via een formeel verzoek om aanvullende informatie worden gegeven, nadat de kennisgeving is ontvangen. Daardoor ontstaat vertraging bij het afhandelen van die kennisgeving.

Door bij de inschaling op grond van bijlage 5 al de noodzaak van onderbouwing aan te geven, wordt de gebruiker uitgenodigd om reeds bij de kennisgeving voor voldoende onderbouwing van de gekozen inschaling te zorgen. Daarmee kan de afhandeling van de kennisgeving sneller verlopen. Er is in zekere zin sprake van het codificeren van de bestaande praktijk en daarmee is geen sprake van verzwaring van de lasten voor het bedrijfsleven.

Voor klonering van virale sequenties in de context van veelgebruikte vectorsystemen zoals adenovirale of retrovirale vectoren kan voor de gevraagde onderbouwing veelal worden volstaan met een verwijzing naar de ML-II-inschaling van reeds eerder beoordeelde kennisgegeven of vergunde activiteiten of met een verwijzing naar een algemeen COGEM advies (bijvoorbeeld CGM/180316-01 en CGM/210218-01). Het tweede deel van de wijziging in inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h 'dan wel afdoende is onderbouwd dat ML-II voldoende inperking biedt' is opgenomen om een dergelijke bondige onderbouwing mogelijk te maken.

Voor andere chimere constructen waarbij de inperking van niveau II mogelijk niet voldoende bescherming biedt, is een uitgebreide onderbouwing benodigd, waarbij wordt ingegaan op de mogelijke effecten op pathogeniteit, transmissie, virulentie, gastheerbereik en tropisme. Als de onderbouwing niet afdoende is, volgt een inschaling op ML-III. Dit is in overeenstemming met de staande praktijk. Op de website van Bureau GGO zal te zijner tijd verdere achtergrondinformatie te vinden zijn.

Reeds vergunde en kennisgegeven activiteiten hoeven niet opnieuw te worden ingediend en beoordeeld. Bij het beoordelen van ontvangen kennisgevingen en vergunningaanvragen zijn mogelijke effecten op pathogeniteit, transmissie, virulentie, gastheerbereik en tropisme altijd meegenomen bij de beoordeling van chimere virussen in inschalingsartikel 5.4.3, onderdelen c en h. Dit is een standaardonderdeel van de risicobeoordeling. Indien een onderbouwing niet aanwezig, maar wel noodzakelijk was om de risicobeoordeling uit te kunnen voeren, is om aanvullende informatie gevraagd bij de aanvrager, waarna een correcte inschaling heeft plaatsgevonden.

⁷ Staatscourant 2022, 27066.



De tweede opmerking van het BVF-Platform betreft het mogelijk maken van het gebruik van biologische bestrijders. Het BVF-Platform vraagt om het toevoegen van 'microbiële preparaten' als een soort van biologische bestrijders.

Reactie: De wens van het BVF-Platform kan niet in de huidige wijziging meegenomen worden, omdat de consequenties van de toevoeging onderzocht moeten worden. De tijd voor dat onderzoek ontbreekt in de lopende procedure. Wel zal, bij gebleken geschiktheid, deze toevoeging in een volgende wijziging van de Regeling ggo meegenomen worden.

7. Intrekking Tijdelijke regeling

Met artikel II wordt de regeling van de Minister die het Besluit ggo tijdelijk deels buiten toepassing verklaarde en die met een jaar was verlengd tot 29 oktober 2022, ingetrokken (hierna: tijdelijke regeling)⁸. Het deels buiten toepassing verklaren van het Besluit ggo volgde uit Verordening 2020/1043, als gevolg waarvan een aantal artikelen van het Besluit ggo in strijd is met deze verordening, voor zover het betreft de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen en het in de handel brengen van medicinale stoffen en preparaten die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan en die bestemd zijn voor de behandeling of voorkoming van COVID-19. De tijdelijke regeling was gebaseerd op artikel 9.2.2.6 van de Wet milieubeheer dat een voorziening bevat om bij ministeriële regeling voor ten hoogste twee jaren te mogen afwijken van een algemene maatregel van bestuur. Tegelijk met de inwerkingtreding van het Besluit van 20 oktober 2022⁹ is de tijdelijke regeling vervallen. De inhoud van de Tijdelijke regeling is sindsdien in de artikelen 3.1, derde lid, en 4.1, derde lid van het Besluit ggo opgenomen. Om onduidelijkheid over de juridische status van de tijdelijke regeling te voorkomen, wordt de tijdelijke regeling met deze wijzigingsregeling ingetrokken.

8. Inwerkingtreding

Deze regeling treedt op een vast verandermoment (1 januari 2023) in werking. Er wordt afgeweken van de minimuminvoeringstermijn van twee maanden op grond van de uitzonderingsgrond in aanwijzing 4.17, vijfde lid, onderdeel a, van de Aanwijzingen voor de regelgeving. Indien de minimuminvoeringstermijn van twee maanden in acht wordt genomen zou deze regeling pas op 1 maart 2023 in werking kunnen treden, terwijl de doelgroep gebaat is bij spoedige inwerkingtreding.

*De Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat,
V.L.W.A. Heijnen*

⁸ Regeling van de Minister van Infrastructuur en Waterstaat van 27 oktober 2020, nr. IENW/BSK-2020/143803 houdende het tijdelijk deels buiten toepassing verklaren van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 en het intrekken van de Tijdelijke regeling afwijkende behandeling vergunningaanvragen genterapie in verband met bestrijding COVID-19 ter uitvoering van verordening (EU) 2020/1043 van het Europees Parlement en de Raad betreffende de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan en die bestemd zijn voor de behandeling of de voorkoming van de coronavirusziekte, alsmede de levering van die geneesmiddelen (PbEU 2020, L 231) (Stcrt. 2020, 54619, zoals gewijzigd bij regeling van 31 augustus 2021 (Stcrt. 2021, 38878)

⁹ Besluit van 20 oktober 2022 tot wijziging van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (uitvoering verordeningen (EU) 2019/1381 en (EU) 2020/1043) (Stb. 2022, 407).



BIJLAGE BIJ DE TOELICHTING VAN DE REGELING TOT WIJZIGING VAN DE REGELING GGO

Gestandaardiseerde milieurisicobeoordeling voor humane cellen genetisch gemodificeerd met virale vectoren afgeleid van muizen gamma-retrovirussen dan wel humaan immunodeficiëntievirus, waarbij geen risico bestaat op de vorming van replicatiecompetent virus en waarbij residuele infectieuze retrovirale of lentivirale partikels afwezig zijn (artikel 39b Regeling ggo).

1. KENMERKEN VAN DE GEBRUIKTE GGO'S EN HUN INTRODUCTIE

1.1 Het uitgangsgo

Humane cellen

De humane cellen zijn afkomstig van de proefpersoon zelf (autoloog) dan wel van een donor (allogeen).

Muizen gamma-retrovirus

De retrovirale vector is gebaseerd op een muizen gamma-retrovirus. Dit virus behoort tot de familie *Retroviridae* en het genus *Gammaretrovirus*. Het wildtype genoom bevat drie open leesramen coderend voor de structurele genen *gag*, *pol* en *env*. Aan het uiteinde van het genoom bevinden zich aan weerszijden de Long Terminal Repeats (LTR's), welke een rol spelen bij reverse transcriptie, integratie van het provirus in het genoom van de gastheercel en regulatie van de synthese van het retrovirale RNA. Verder bevat het genoom cis-acterende sequenties betrokken bij virale replicatie, packaging en genexpressie. Muizen gamma-retrovirussen kunnen worden verspreid via bloed en van moeder op nageslacht. Een infectie met muizen gamma-retrovirussen kan resulteren in tumorvorming in de gastheer. Tot op heden is er geen bewijs gevonden dat muizen gamma-retrovirussen infecties in mensen kunnen veroorzaken.

Humaan immunodeficiëntievirus

De lentivirale vector is gebaseerd op HIV. Dit virus behoort tot de familie *Retroviridae* en het genus *Lentivirus*. Het wildtype genoom bevat negen open leesramen coderend voor de structurele genen *gag*, *pol* en *env*, de regulatoire genen *tat* en *rev* en de accessoire genen *vif*, *vpr*, *nef*, en afhankelijk van het type *vpu* (in geval van HIV-1) dan wel *vpx* (in geval van HIV-2). Aan het uiteinde van het genoom bevinden zich aan weerszijden de LTR's, welke een rol spelen bij reverse transcriptie, integratie van het provirus in het genoom van de gastheercel en regulatie van de synthese van het lentivirale RNA. Verder bevat het genoom cis-acterende sequenties betrokken bij virale replicatie, packaging en genexpressie. Het gastheerbereik van HIV is beperkt tot mensen en apen. HIV wordt verspreid via seksueel contact, bloedtransfusie, besmette injectiespuiten en van moeder naar kind gedurende de zwangerschap, bevalling en via borstvoeding. Infectie met HIV kan resulteren in AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Een HIV infectie wordt doorgaans onder controle gehouden met behulp van antiretrovirale medicatie.

1.2 De modificatie

Het gebruikte transgen codeert niet voor sequenties die in staat zijn de replicatiedeficiënte retrovirale dan wel lentivirale vector te complementeren.

1.3 Het ggo

Constructie van de virale vector

De gebruikte virale vector is gebaseerd op een muizen gamma-retrovirus dan wel HIV. De LTR's in het virale vectorgenoom dienen zelf-inactiverend (SIN) te zijn voor studies waarbij lentivirale vectoren worden toegepast. De gebruikte productiecellen zijn vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2 en andere relevante retrovirussen en lentivirussen die kunnen leiden tot complementatie dan wel recombinatie van de retrovirale dan wel lentivirale vector.

Constructie van de genetisch gemodificeerde cellen

Voor de constructie van de genetisch gemodificeerde cellen is een replicatiedeficiënte retrovirale vector dan wel replicatiedeficiënte lentivirale vector gebruikt. Het virusdeeltje kan slechts éénmaal een cel infecteren, waardoor het effect uitdovend zal zijn. Met de virusdeeltjes worden cellen van de proefpersoon dan wel de donor *ex vivo* getransduceerd waarna het virale vectorgenoom stabiel geïntegreerd wordt in het genomisch DNA van de cel.



Virulentie en stabiliteit van het ggo

Het ggo bestaat uit *ex vivo* retroviraal dan wel lentiviraal getransduceerde humane cellen. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen gedurende lange tijd in de proefpersoon aanwezig blijven. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen vanuit de proefpersoon in het milieu terecht komen en verspreiden naar derden via bloed, lymfe of excreta. Echter, de cellen kunnen buiten het lichaam van de gastheer (de proefpersoon) niet overleven.

1.4 Werkzaamheden

Productie

De productie van de genetisch gemodificeerde retrovirale dan wel lentivirale partikels en de genetisch gemodificeerde humane cellen maakt geen onderdeel uit van de aanvraag. De genetisch gemodificeerde retrovirale dan wel lentivirale partikels en de genetisch gemodificeerde humane cellen zijn geproduceerd onder (current) Good Manufacturing Practice (GMP) dan wel onder de principes van (current) GMP.

Het productieproces is van dusdanige aard dat er geen residuele infectieuze retrovirale dan wel lentivirale partikels aanwezig zijn in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend. Tevens is er geen replicatiecompetent retrovirus dan wel replicatiecompetent lentivirus aanwezig in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend.

Transport

Intern transport van de genetisch gemodificeerde humane cellen vindt plaats in een gesloten, breukvaste, lekdichte verpakking. Intern transport van monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten, vindt plaats conform het transport van reguliere patiëntenmonsters.

Opslag

De genetisch gemodificeerde humane cellen worden opgeslagen in een gesloten, breukvaste, lekdichte dubbele houder in een ruimte met beperkte toegang. Monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten, worden opgeslagen conform de opslag van reguliere patiëntenmonsters.

Preparatie en toediening

Preparatie en toediening van de genetisch gemodificeerde humane cellen vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.

Monsterafname en verwerking

Het afnemen van monsters van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten en de verwerking van die monsters vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen. Monsters afkomstig van proefpersonen uit studies waarbij humane cellen getransduceerd met retrovirale vectoren worden toegepast, die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten, worden niet in kweek gebracht.

Afvalverwerking en besmet materiaal

Afval dat de genetisch gemodificeerde humane cellen bevat dan wel in aanraking is geweest met de genetisch gemodificeerde humane cellen gedurende preparatie en toediening, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo's bevat. Afval van monsters, monsterafname en van verwerking van monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde humane cellen kunnen bevatten, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo's bevat.

Niet wegwerpbaar materiaal wordt gedesinfecteerd met een geschikt gevalideerd desinfectans, dan wel geautoclaveerd. In geval van morsen worden besmette oppervlakken gedesinfecteerd met een geschikt gevalideerd desinfectans.

1.5 Interactie met het milieu

De getransduceerde cellen kunnen buiten de gastheer (de proefpersoon) niet overleven. In de getransduceerde cellen is de virale vector stabiel geïntegreerd.



2. 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.

2.1 Algemeen

In de milieurisicobeoordeling wordt beoordeeld of en hoe derden en niet-doelwitorganismen blootgesteld kunnen worden aan het ggo, en of vervolgens transmissie van het ggo naar derden en niet-doelwitorganismen op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als het ggo wordt overgedragen naar derden of niet-doelwitorganismen.

2.2 Het ggo

Het ggo bestaat uit humane cellen welke getransduceerd zijn met een replicatiedeficiënte retrovirale dan wel replicatiedeficiënte lentivirale vector.

2.3 Mogelijke schadelijke effecten van het ggo en de evaluatie van de mogelijke gevolgen van deze effecten

Schadelijke effecten gerelateerd aan de persistentie van de genetisch gemodificeerde humane cellen

Na transductie van de cel zal de virale vector in het gastheergenoom integreren. Hierdoor bestaat de kans op ontregeling van genen betrokken bij proliferatie waardoor tumoren kunnen ontstaan. Mogelijke schadelijke effecten die zouden kunnen optreden door expressie van de genproducten zoals aanwezig in de expressiecassette, zullen afhankelijk zijn van de eigenschappen van de specifieke inserties.

Schadelijke effecten gerelateerd aan recombinatie met of complementatie van virale sequenties uit het geïntegreerde construct

De virale vector kan in theorie recombineren indien een retrovirus of lentivirus in dezelfde cel aanwezig is als de vector. Hierdoor is er een theoretische kans op het ontstaan van recombinant, replicatiecompetent virus en verspreiding naar derden en niet-doelwitorganismen, waarbij mogelijke schadelijke effecten die dientengevolge zouden kunnen optreden afhankelijk zullen zijn van de eigenschappen van de gevormde deeltjes.

De verloren functies van de virale vector kunnen in theorie gecompenseerd worden indien een retrovirus of lentivirus in dezelfde cel aanwezig is als de vector. De expressie-producten van het wildtype virus kunnen in dat geval gebruikt worden door de vector, wat de replicatiedeficiënte vector de mogelijkheid biedt te repliceren en andere cellen te infecteren. Hierdoor is er een theoretische kans op verspreiding naar derden en niet-doelwitorganismen, waarbij mogelijke schadelijke effecten die dientengevolge zouden kunnen optreden afhankelijk zullen zijn van de eigenschappen van de gevormde deeltjes.

2.4 Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijke effect

Waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan persistentie van de genetisch gemodificeerde humane cellen zullen optreden

Genetisch gemodificeerde cellen kunnen gedurende lange tijd in de proefpersoon aanwezig blijven. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen vanuit de proefpersoon in het milieu terechtkomen via bloed, lymfe of excreta. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen onder andere verspreid worden naar derden via accidentele injectie of contact met een open wond of het slijmvlies van de ogen, neus en mond. De kans op nadelige effecten van de genetisch gemodificeerde cellen in het milieu is verwaarloosbaar klein omdat de cellen buiten het lichaam van de gastheer (de proefpersoon) niet kunnen overleven. Indien de genetisch gemodificeerde cellen in een ander individu dan de proefpersoon terechtkomen, dan zullen deze cellen doorgaans vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen. Behalve deze afweerreactie zijn hierbij geen bijwerkingen te verwachten.

Indien de genetisch gemodificeerde cellen in een immuungecompromiteerd persoon terechtkomen dan bestaat er een theoretische kans dat deze cellen in deze persoon kunnen persisteren. In dit geval kunnen dezelfde effecten optreden als in de proefpersoon. Doordat de hoeveelheid genetisch gemodificeerde cellen in derden vele malen kleiner zal zijn dan in de proefpersoon en er geen sprake is van preconditionering in derden, wordt de kans op negatieve effecten verwaarloosbaar klein geacht.



Geconcludeerd wordt dat de waarschijnlijkheid van het optreden van mogelijke schadelijke effecten gerelateerd aan persistentie van de genetisch gemodificeerde humane cellen verwaarloosbaar klein is.

Waarschijnlijkheid van de kans op mobilisatie van of recombinatie met de virale vector met andere virussen

Wanneer co-infectie optreedt van dezelfde gastheercel kan complementatie optreden, waarbij het geïntegreerde vectorgenoom gemobiliseerd kan worden. Ook kan in theorie recombinatie optreden, waarbij theoretisch een recombinant retrovirus of recombinant HIV kan ontstaan. Tot op heden is er geen bewijs gevonden dat muizen gamma-retrovirussen infecties in mensen kunnen veroorzaken. De kans op complementatie dan wel recombinatie wordt daarmee verwaarloosbaar geacht. Het niet uitsluiten van proefpersonen dan wel donoren met een HTLV infectie bij *ex vivo* toepassingen met retrovirale dan wel lentivirale vectoren heeft geen invloed op de milieurisicobeoordeling. In geval van een lentivirale vector geldt dat aangezien de vector voorzien is van een SIN-deletie in de LTR, de kans op mobilisatie na integratie in het genoom van de gastheercel aanzienlijk wordt verminderd. Bij co-infectie van dezelfde gastheercel in cellen van een HIV positieve proefpersoon dan wel in cellen van een HIV positieve donor zou recombinatie kunnen optreden met de vector, waarbij theoretisch een recombinant HIV kan ontstaan. Het is zeer onwaarschijnlijk dat in de getransduceerde cellen recombinatie optreedt tussen de lentivirale vector en humane lentivirussen die mogelijk in de cel aanwezig kunnen zijn, aangezien de mate van homologie tussen deze virussen gereduceerd is door deleties en mutaties in de virale vector. Voor zowel mobilisatie (door complementatie) als recombinatie dient de lentivirale vector dezelfde cel te infecteren als HIV. Daarnaast zal eventuele recombinatie meestal resulteren in een slecht replicerend, of zelfs replicatiedeficient virus, aangezien de opname van vectorsequenties in HIV zeer waarschijnlijk de expressie van de virale genen zal verstoren en een negatief effect zal hebben op het inpakken van het virale genoom in virusdeeltjes door het toenemen van de genoomgrootte. Verder wordt bij HIV-geïnfecteerden antiretrovirale therapie toegepast, hetgeen niet alleen HIV remt, maar ook een eventuele infectie met de lentivirale vector en daarmee de kans op mobilisatie en recombinatie nog verder verkleint. In theorie is er ook een mogelijkheid tot het ontstaan van replicatiecompetent virus door recombinatie van de virale vector met humane endogene retrovirale (HERV) sequenties. HERV sequenties zijn aanwezig in het humane genoom. Door accumulatie van vele inactiverende mutaties coderen deze sequenties niet voor replicatiecompetente HERVs. Voor recombinatie tussen de virale vector en HERV sequenties is de aanwezigheid van sequentiehomologie noodzakelijk. Aangezien er beperkte sequentiehomologie aanwezig is en de virale vector slechts een gedeelte van het virale genoom bevat, is het onwaarschijnlijk dat recombinatie met HERV sequenties zal plaatsvinden. De kans dat er recombinatie dan wel complementatie optreedt in de proefpersoon dan wel in derden, en dat hieruit schadelijke effecten voortvloeien is op grond van de bovenstaande overwegingen verwaarloosbaar klein.

2.5 Schatting van het algehele risico van het ggo

Het algehele milieurisico van de toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein.

2.6 Maatregelen voor risicobeheer

Er zijn vanuit milieurisico-oogpunt geen maatregelen voor risicobeheer noodzakelijk.

3. 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 met hun bijbehorende conclusies.

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

De waarschijnlijkheid dat de genetisch gemodificeerde cellen persistent en invasief worden is verwaarloosbaar klein, omdat de genetisch gemodificeerde cellen op zichzelf, buiten de proefpersoon, niet levensvatbaar zijn. De genetisch gemodificeerde cellen zullen in derden naar verwachting geen verhoogde persistentie of invasiviteit hebben in vergelijking met niet gemodificeerde cellen. Het risico dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt is verwaarloosbaar klein.



3.2 Selectieve voordelen of nadelen die op het ggo worden overgedragen en de waarschijnlijkheid dat zulks geschiedt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie(s)

De waarschijnlijkheid van een verhoogd selectief voordeel bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar klein. De genetisch gemodificeerde cellen zijn op zichzelf, buiten de proefpersoon, niet levensvatbaar en zullen in het milieu niet persisteren. De genetisch gemodificeerde cellen zullen in derden naar verwachting geen selectieve voordelen hebben in vergelijking met niet gemodificeerde cellen. Derhalve zijn de risico's van selectieve voordelen of nadelen die op het ggo zijn overgedragen verwaarloosbaar klein.

3.3 Kans op genoverdracht op andere soorten onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie van het ggo en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten worden overgedragen

De voor de vervaardiging gebruikte virale vector is stabiel geïntegreerd in het cellulaire genoom en zal niet als residueel deeltje aanwezig zijn. Daarnaast is er geen replicatiecompetent retrovirus dan wel replicatiecompetent lentivirus aanwezig in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend. De kans dat er recombinatie dan wel complementatie optreedt in de proefpersoon dan wel in derden, en dat hieruit schadelijke effecten voortvloeien is verwaarloosbaar klein.

3.4 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen het ggo en doelwitorganismen (indien van toepassing)

Het doelwitorganisme van een klinische studie is de proefpersoon. Proefpersonen vallen buiten het beoordelingskader van de Richtlijn 2001/18. De mogelijke risico's, eventuele voordelen voor de proefpersonen en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en worden door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

3.5 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen het ggo en niet-doelwitorganismen, inclusief de effecten op de populatie van concurrenten, prooien, gastheren, symbionten, predatoren, parasieten en ziekteverwekkers

De werkzaamheden vinden plaats in een gecontroleerde ziekenhuissetting waardoor er geen sprake is van direct of indirect contact tussen het ggo en het milieu anders dan mensen. Mogelijke gevolgen zijn daarom niet aan de orde.

3.6 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 de ggo-introductie(s)

De kans op nadelige effecten van de genetisch gemodificeerde cellen in het milieu is verwaarloosbaar klein omdat de cellen buiten het lichaam van de gastheer (de proefpersoon) niet kunnen overleven. Indien de genetisch gemodificeerde cellen in een ander individu dan de proefpersoon terechtkomen, dan zullen deze cellen doorgaans vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de genetisch gemodificeerde cellen én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar klein.

3.7 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de gezondheid van dieren en effecten op de voeder/voedselketen van consumptie van het ggo en alle daarvan afgeleide producten indien deze voor diervoeder bestemd zijn

Consumptie dan wel toepassing als diervoeder vindt niet plaats. Mogelijke gevolgen zijn daarom niet aan de orde.

3.8 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op biogeochemische processen die veroorzaakt worden door mogelijke directe en indirecte interacties tussen het ggo en doelwit- en niet-doelwitorganismen in de nabijheid van de ggo-introductie(s)

De werkzaamheden vinden plaats in een gecontroleerde ziekenhuissetting waardoor er geen sprake is van direct of indirect contact tussen het ggo en het milieu anders dan mensen. Mogelijke gevolgen zijn daarom niet aan de orde.



3.9 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde, directe en indirecte milieueffecten van de specifieke technieken die voor het beheer van de ggo's worden gebruikt, indien deze verschillen van de voor non-ggo's gebruikte technieken (mogelijke verandering in de staande medische praktijk)

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

*De Staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat,
V.L.W.A. Heijnen*