**Aanvraagformulier

Beoordeling van klinisch onderzoek met gentherapeutica**

**-**

***Reguliere procedure***

***naakt DNA***

**November 2018**

**Aanvraagformulier**

**Beoordeling van klinisch onderzoek met naakt DNA – *Reguliere procedure***

Deel A: Bioveiligheidsaspecten

 A1. Algemene gegevens

 A2. Constructie en samenstelling

 A3. Productie

 A4. Beschrijving van het onderzoek

 A5. Milieurisicobeoordeling

 A6. Conclusies van mogelijke milieueffecten

Deel B: Patiëntgerelateerde aspecten (*niet in dit formulier bijgevoegd*)

Indien u vragen heeft kunt u contact opnemen met Loket Gentherapie

(E-mail: contact@loketgentherapie.nl, telefoon: 030-2747569).

November 2018

**INHOUDSOPGAVE**

Deel A. Bioveiligheidsaspecten 4

A1. Algemene gegevens aanvraag 5

Algemene gegevens 5

Vergunningaanvrager 6

A2. Constructie en samenstelling van het nucleïnezuur preparaat 7

Beschrijving van het naakte nucleïnezuur 7

A3. Productie van het nucleïnezuur preparaat 8

A4. Beschrijving van het onderzoek 9

Toediening aan proefpersonen 9

Bemonstering 9

Afvalverwerking 10

A5. Milieurisicobeoordeling 11

Milieugerelateerde gegevens afkomstig uit eerdere experimenten 11

Risicobeoordeling 11

Risicomanagement maatregelen 12

Handelingen bij onverwachte situaties en ernstige voorvallen 13

Monitoring 13

A6. Conclusies van mogelijke milieueffecten 14

A7. Algemene (persoons-) gegevens (vertrouwelijk deel) 16

Verantwoordelijk medewerkers 16

Ondertekening 17

Toestemmingsformulier (vertrouwelijk deel) 19

# Deel A. Bioveiligheidsaspecten

In dit deel van het aanvraagformulier wordt informatie verschaft die nodig is voor de vergunning­verlening door het Ministerie van IenW.

Alle informatie die in dit formulier en in de bijbehorende documentatie wordt aangeleverd maakt deel uit van de aanvraag, en is om die reden in principe openbaar; de informatie wordt gedurende de procedure ook openbaar ter inzage gelegd.

De aanvrager kan verzoeken om delen van de aangeleverde informatie vertrouwelijk te houden. In dat geval moet de aanvrager het vertrouwelijke karakter van de informatie schriftelijk beargumenteren. Hierbij moet aannemelijk worden gemaakt dat het opheffen van de vertrouwelijkheid de concurrentiepositie van de aanvrager schaadt. Van vertrouwelijke informatie moet een openbare samenvatting worden verstrekt, waarin voldoende informatie staat voor een goed algemeen begrip van de aanvraag, en voor controle van de in de aanvraag en de beschikking beschreven risicobeoordeling. Vertrouwelijke informatie dient in een aparte als zodanig aangemerkte bijlage meegezonden te worden.

Een aanvraag hoeft niet beperkt te blijven tot het concrete klinisch protocol dat men wil uitvoeren. Indien dat geen gevolgen heeft voor de risicobeoordeling kan men de aanvraag breder opstellen, bijvoorbeeld voor een groter aantal patiënten.

Getracht wordt de uiteindelijke beschikking zodanig op te stellen dat meerdere klinische protocollen hieronder uitgevoerd kunnen worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de in deze aanvraag beschreven informatie. Uiteraard moeten deze werkzaamheden passen onder de beschrijving van het experiment en de verstrekte risicobeoordeling. Alvorens een dergelijke bredere vergunningaanvraag in te dienen is het aan te raden contact op te nemen met Bureau GGO voor informeel overleg over de mogelijkheden.

Onder de in het formulier genoemde ‘proefpersonen’ worden verstaan patiënten of vrijwilligers die aan het onderzoek deelnemen.

Het aanvraagformulier omvat vragen die mogelijk niet van toepassing zijn voor uw aanvraag. U wordt vriendelijk verzocht de onderdelen die geen betrekking hebben op de aan te vragen werkzaamheden NIET in uw aanvraag op te nemen.

Aandachtspunten bij indiening van het formulier:

* Literatuur waarnaar verwezen wordt in de aanvraag dient met het aanvraagformulier meegezonden te worden.
* Vertrouwelijke informatie dient als vertrouwelijk gekenmerkt te worden en apart aangeleverd te worden.
* Een ingevuld SNIF B (other GMO) formulier (Engelstalig invullen) dient aangeleverd te worden.

## A1. Algemene gegevens aanvraag

### Algemene gegevens

**A1.1. Titel van de aanvraag:**
*Gevraagd wordt een beschrijvende titel, die voldoende informatie geeft over de doelstelling en de aspecten welke in verband staan met de genetische modificatie. In de titel wordt aangegeven welk type plasmide(n) en insertie(s) worden toegepast en wat de aard van de toepassing(en) is.*

**A1.2. Het doel van de werkzaamheden die worden aangevraagd:**

 *Geef hier een korte beschrijving van het doel van de studie. Bijvoorbeeld: “Het doel van deze fase I klinische studie is om de veiligheid van een naakt DNA plasmide te bestuderen ten behoeve van de ontwikkeling van een nieuwe therapie tegen huidkanker.”*

**A1.3. Geef een korte inhoudelijke beschrijving van de aanvraag, het nagestreefde belang van het onderzoek en de beoogde toepassing van de resultaten.** *Geef een korte beschrijving van maximaal een half A4tje van het nucleïnezuur preparaat dat wordt toegepast, of de GGOs die bij de toepassing kunnen ontstaan, bijvoorbeeld door recombinatie van genetische informatie tussen organismen of door integratie van genetisch materiaal in een genoom. Geef tevens een beschrijving van de verwachte werking van de genproducten van de transgenen, beschrijf hierbij eveneens het biologische werkingsmechanisme. Beschrijf tevens het wetenschappelijke en maatschappelijke belang van het onderzoek. Geef aan hoe in dit verband de resultaten van het onderzoek mogelijk gebruikt zullen worden.*

*De verstrekte informatie zal gebruikt worden als basis voor een korte beschrijving van de studie in de beschikking.*

**A1.4. Geef een korte beschrijving van de voorgenomen werkzaamheden.***Geef in chronologische volgorde aan welk type handelingen worden uitgevoerd, en waarvoor vergunning wordt aangevraagd. Denk hier bijvoorbeeld aan productie, vervoer, opslag en toediening van de vector, observatie van patiënten, monstername, vervoer, opslag en verwerking van monsters, afvalbehandeling. Geef indien van toepassing ook aan welke werkzaamheden onder een Ingeperkt Gebruik (IG) vergunning vallen. Geef hierbij het nummer van de betreffende GGO vergunning.*

**A1.5. Beoogde begin- en einddatum:**

*In de beschikking moet een termijn worden genoemd waarbinnen de handelingen worden verricht. Hiertoe kan een einddatum worden aangegeven. De gekozen einddatum zal in de beschikking worden opgenomen. Het is mogelijk een verlenging van de beschikking te verkrijgen; let echter op: een eventuele verlengingsprocedure moet zijn afgerond voordat de einddatum van de beschikking verstreken is.*

**A1.6. Wilt u andere informatie vertrouwelijk houden? Zo ja, geef een motivering die concreet aangeeft welke nadelige gevolgen openbaarmaking van deze informatie voor uw concurrentiepositie heeft.**

*Alle informatie die in de aanvraag en de bijlagen wordt verstrekt kan, voor zover deze niet als vertrouwelijk is aangemerkt, bij de openbare ter inzage legging van de aanvraag en de (ontwerp) beschikking openbaar worden gemaakt.*

 *Van als vertrouwelijk aangemerkte onderdelen moet een openbare samenvatting worden verstrekt, waarin voldoende informatie staat voor een goed algemeen begrip van de aanvraag. Tevens moet een motivatie worden ingediend waarin beargumenteerd wordt waarom bepaalde informatie als vertrouwelijk wordt aangemerkt.*

### Vergunningaanvrager

*Als aanvrager kan uitsluitend optreden de rechtspersoon die eindverantwoordelijkheid draagt voor de te verrichten werkzaamheden. De aanvrager is daarom gewoonlijk de Raad van Bestuur (directie) van het ziekenhuis (de instelling) waar de behandeling zal worden uitgevoerd. De vergunninghouder moet de naleving van vergunningsvoorschriften bij de uitvoering van de werkzaamheden juridisch kunnen afdwingen. Hiervoor is het noodzakelijk dat de bij de klinische handelingen betrokken medewerkers vallen onder de zeggenschap van de vergunninghouder. De medewerkers moeten daarom in direct dienstverband staan tot de vergunninghouder. In die gevallen waarbij een medewerker niet valt onder de zeggenschap van de vergunninghouder, bijvoorbeeld omdat een behandelend arts deel uitmaakt van een maatschap die los staat van de vergunninghouder, moet er voor de uitvoering van de vergunde werkzaamheden een dienstverband worden geregeld, bijvoorbeeld door middel van een nul-aanstelling bij de aanvrager. Voor de verantwoordelijkheid voor eventuele niet-klinische handelingen die niet in de betreffende instelling worden uitgevoerd dient een contract te worden gesloten met de uitvoerder(s) van deze handelingen, zodanig dat de eindverantwoordelijkheid blijft berusten bij de vergunninghouder.*

**A1.7. Naam rechtspersoon:**

**A1.8. Kamer van Koophandel (KvK) nummer:**

**A1.9. Bezoekadres rechtspersoon:**

**A1.10. Postcode en plaats van vestiging van de rechtspersoon:**

**A1.11. Op welke locaties wordt de voorgenomen werkzaamheden uitgevoerd?**

 *Omdat de uitvoering van de aangevraagde werkzaamheden uitsluitend plaats kan vinden onder directe zeggenschap van de vergunninghouder, is het alleen mogelijk de voorgenomen werkzaamheden op meerdere locaties uit te voeren als de vergunninghouder voor alle locaties de volledige zeggenschap heeft over de wijze waarop de aangevraagde werkzaamheden worden uitgevoerd, zodanig dat aan de vergunningsvoorwaarden wordt voldaan. In dat geval moet per locatie aangegeven worden welke werkzaamheden op welk adres en in welk gebouw plaats zullen vinden. Ter verduidelijking: voor alle handelingen moet aangegeven worden op welke locatie deze worden uitgevoerd. Behalve de locatie voor de klinische handelingen met het nucleïnezuur preparaat moet bijvoorbeeld ook de locatie(s) worden vermeld van betrokken laboratoria waar onder deze vergunningaanvraag handelingen met het nucleïnezuur preparaat worden verricht, bijvoorbeeld handelingen met patiëntenmonsters.*

 *In gevallen waarin de zeggenschap niet centraal kan worden gerealiseerd, bijvoorbeeld in het geval van een multicenterstudie, zal voor iedere locatie een afzonderlijke vergunning moeten worden aangevraagd.*

## A2. Constructie en samenstelling van het nucleïnezuur preparaat

### Beschrijving van het naakte nucleïnezuur

**A2.1. Geef een beschrijving van het genetisch gemodificeerde nucleïnezuur dat wordt toegepast.**

*In de beschrijving moet in het bijzonder ingegaan worden op de volgende aspecten:*

 *- regulatoire sequenties zoals promoter-, terminator-, en enhancersequenties;*

 *- functie van de gecodeerde eiwitten in het donororganisme (het organisme waaruit het gen oorspronkelijk is geïsoleerd of waar het van nature voorkomt, wordt het donororganisme genoemd) en de verwachte functie in de proefpersoon;*

 *- of het plasmide DNA delen bevat waarvan herkomst of functie onbekend zijn.*

**A2.2. Geef een beschrijving van eventueel aanwezige antibioticum resistentie genen.**

 *Beschrijf de aanwezige antibioticum resistentiegenen en geef aan in hoeverre deze van invloed zijn op de milieurisicobeoordeling.*

**A2.3. Geef een moleculaire karakterisatie van het genetisch gemodificeerde nucleïnezuur.**

 *De gehele nucleotidevolgorde van het genetisch gemodificeerde nucleïnezuur dient moleculair in kaart gebracht te zijn door middel van sequentieanalyse. Sequenties dienen geannoteerd aangeleverd te worden. Eventuele afwijkingen tussen de in de praktijk verkregen nucleotidevolgorde en de in de theorie verwachte nucleotidevolgorde dienen beschreven te worden en de eventuele impact hiervan op de milieurisicoanalyse dient uiteengezet te worden. Nadere informatie kan gevonden worden in het COGEM advies CGM/130227-05.*

**A2.4. Geef een schematische weergave (‘kaart’) en een beschrijving van de opbouw van het genetisch gemodificeerde nucleïnezuur.**

 *Geef hierbij overzichtelijke en duidelijke kaarten van het genetisch gemodificeerde nucleïnezuur weer zoals plasmidekaartjes, waarbij alle samenstellende delen van het plasmide weergegeven worden. Met deze schematische weergave dient eenduidig de wijze van constructie van het genetisch gemodificeerde nucleïnezuur navolgbaar te zijn.*

**A2.5. Geef een beschrijving van de virale sequenties en transposons**

 **die een interactie kunnen aangaan met genomen van virussen of andere micro-organismen.**

 *Beschrijf de sequenties die een interactie kunnen aangaan met genomen van virussen of andere micro-organismen. Geef hierbij een beschouwing betreffende de kans dat hierdoor een nieuw GGO ontstaat. Indien een GGO kan ontstaan moet tevens ingegaan worden op de mogelijke verspreidingswegen, de kans dat verspreiding kan optreden en de gevolgen hiervan.*

## A3. Productie van het nucleïnezuur preparaat

**A3.1. Geef aan onder welke verantwoordelijkheid productie van het nucleïnezuur preparaat wordt uitgevoerd.**

**Antwoord:**

O Productie wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van de aanvrager en maakt deel uit van deze vergunningaanvraag.

O Productie wordt uitgevoerd door en onder verantwoordelijkheid van de aanvrager maar maakt geen deel uit van deze vergunningaanvraag:

O Voor de productie zal een aparte aanvraag onder ingeperkt gebruik worden ingediend

O Voor de productie wordt verwezen naar een reeds bestaande Ingeperkt Gebruik vergunning:
(Geef hierbij het nummer van de betreffende GGO vergunning)

O De productie wordt uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van derden. Indien de productie plaatsvindt in Nederland wordt u verzocht het nummer van de betreffende GGO vergunning te vermelden. Wanneer de productie plaatsvindt buiten Nederland gelieve u dit aan te geven.

**A3.2. In welke stappen van de productie vindt kwaliteitscontrole plaats, welke testmethoden worden gebruikt en hoe worden de tests uitgevoerd.**

*Geef hierbij een overzicht van het productieproces van het nucleïnezuur preparaat en beschrijf de punten in het productieproces waar kwaliteitscontrole plaatsvindt. Geef hierbij aan welke controles worden uitgevoerd, wat de gevoeligheid van de tests is en welke methoden hiervoor worden gebruikt.*

**A3.3. Welke criteria worden aan een batch van het nucleïnezuur preparaat gesteld voordat deze wordt vrijgegeven voor de onderhavige toepassing.**

*Geef hierbij aan welke criteria worden gebruikt voor het verwerpen van een batch.*

## A4. Beschrijving van het onderzoek

### Toediening aan proefpersonen

**A4.1. Hoeveel proefpersonen zullen deelnemen aan het onderzoek?**

 *Hier dient het maximaal aantal te behandelen proefpersonen aangegeven te worden. Dit aantal mag hoger liggen dan het geplande aantal proefpersonen.* *U dient zich ervan bewust te zijn dat dit getal limiterend is voor de vergunning. Indien u hier bijvoorbeeld 50 proefpersonen opgeeft dan zal bij het bereiken van de vijftigste proefpersoon niet meer proefpersonen in de studie opgenomen kunnen worden.*

**A4.2. Beschrijf op welke wijze de batch met het nucleïnezuur preparaat getransporteerd en gereedgemaakt wordt voor toediening aan de proefpersoon.**

 *Hier dient beschreven te worden hoe het nucleïnezuur preparaat na ontvangst getransporteerd wordt naar bijvoorbeeld de ziekenhuisapotheek. Beschrijf ook welke handelingen en onder welke omstandigheden deze handelingen plaatsvinden om het nucleïnezuur preparaat gereed te maken voor toediening. Indien deze handelingen in de apotheek onder een bestaande Ingeperkt Gebruik (IG) vergunning vallen dient u het betreffende nummer van de GGO vergunning te vermelden. Geef vervolgens ook een beschrijving van de wijze waarop het nucleïnezuur preparaat naar de proefpersoon wordt getransporteerd.*

**A4.3. Op welke wijze wordt het nucleïnezuur preparaat aan de proefpersoon toegediend?**

 *Hier dient aangegeven te worden via welke route en op welke wijze het nucleïnezuur preparaat wordt toegediend. Geef hierbij aan welke aspecten mogelijk van invloed kunnen zijn op de veiligheid van mens en milieu.*

**A4.4. Welke doses worden toegediend en op welke tijdstippen gedurende de studie vindt toediening plaats?**

 *Hier dient aangegeven te worden welke doses van het nucleïnezuur preparaat worden toegediend. Geef hierbij ook een toedieningsschema weer met daarin de tijdstippen van toediening.*

**A4.5. Welke andere medicatie wordt aan de proefpersoon toegediend die mogelijk van invloed kan zijn op het toe te dienen nucleïnezuur preparaat?**

 *Hier dient medicatie aangegeven te worden die van invloed is op het nucleïnezuur preparaat en mogelijk ook de milieurisicobeoordeling. Indien bijvoorbeeld een vaccinatie studie wordt uitgevoerd zal mogelijk ook gechallanged worden met het wildtype virus.*

### Bemonstering

**A4.6. Beschrijf welke monsters van de proefpersoon worden genomen die GGO’s (kunnen) bevatten?**

  *Geef een overzicht van de monsters en geef aan of verwacht wordt dat GGO materiaal of het nucleïnezuur preparaat aanwezig is in deze monsters.*

**A4.7. Beschrijf hoe bemonstering plaatsvindt en hoe de monsters verder worden verwerkt.**

 *Geef bij de beantwoording van de vraag tevens aan hoe verspreiding van het GGO of nucleïnezuur preparaat tijdens bemonstering en tests voorkomen wordt. Geef bij de verdere verwerking aan welke fysische inperking van toepassing is. Indien de betreffende werkzaamheden geen deel uitmaken van de huidige vergunningaanvraag moet verwezen worden naar een vergunning voor werkzaamheden onder Ingeperkt Gebruik indien deze werkzaamheden plaatsvinden in Nederland. Geef hierbij het nummer van de betreffende GGO vergunning.*

**A4.8. Op welke wijze wordt het nucleïnezuur preparaat gedetecteerd na de toediening?**

 *Geef aan, indien van toepassing, wanneer tijdens of na de toediening GGO componenten of nucleïnezuur preparaten worden gedetecteerd en waarom detectie op dat bepaalde tijdstip van de proef van belang wordt geacht. Beschrijf de aard van de monsters die worden getest, de methode die wordt gebruikt en de detectielimiet die kan worden bereikt.*

### Afvalverwerking

**A4.9. Geef een overzicht van de aard en hoeveelheid van het geproduceerde afval en beschrijf hoe het afval wordt afgevoerd.**

  *Geef aan welke afvalstromen onderscheiden kunnen worden. Geef aan welke afvalstromen mogelijk het GGO bevatten en hoe voorkomen wordt dat het GGO via de afvalstromen in het milieu terecht kan komen.*

## A5. Milieurisicobeoordeling

### Milieugerelateerde gegevens afkomstig uit eerdere experimenten

**A5.1. Geef een beschrijving van de resultaten welke afkomstig zijn uit eerdere (pre)klinische studies met het nucleïnezuur preparaat, en die van belang zijn voor de milieurisicobeoordeling.**

 *Bij de beantwoording van deze vraag moet ingegaan worden op resultaten die met een identiek of vergelijkbaar nucleïnezuur preparaat werden behaald, voor zover die relevant zijn voor de milieurisicobeoordeling van de onderhavige toepassing. Bijvoorbeeld gegevens over shedding, duur van latente aanwezigheid van het nucleïnezuur preparaat, verspreiding van het nucleïnezuur preparaat en mogelijke interactie met andere micro-organismen (inclusief virussen) zijn van belang. Beschrijf voor elk van de weergegeven resultaten de proefopzet (bijvoorbeeld de gebruikte dosis, toedieningswijze, detectietest en detectielimiet etc.) en de relevantie voor de aangevraagde werkzaamheden.*

### Risicobeoordeling

**Dit is de centrale vraag van de aanvraag!**

*Geef naar aanleiding van de voorgaande vragen een uitgebreide analyse van de te verwachten effecten van het nucleïnezuur preparaat op mens en milieu, waarbij Bijlage II van de Richtlijn 2001/18/EC en het hierbij behorend richtsnoer (2002/623/EG) van de Europese Commissie wordt gevolgd. Bij de analyse dienen zowel directe, indirecte, onmiddellijke en vertraagde effecten van het nucleïnezuur preparaat op mens en milieu in beschouwing te worden genomen.*

*Na toediening aan een proefpersoon zal het nucleïnezuur preparaat enige tijd aanwezig blijven in het lichaam. Gedurende deze periode kunnen de volgende interacties van het nucleïnezuur preparaat met andere organismen optreden waardoor een GGO kan ontstaan:*

*1. Na toediening van het nucleïnezuur preparaat kunnen in de proefpersoon genetisch gemodificeerde lichaamscellen ontstaan die kunnen vrijkomen uit het lichaam en zich in het milieu kunnen verspreiden. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat het nucleïnezuur preparaat zelf vrijkomt in het milieu en in contact komt met andere eukaryote cellen.*

*2. Indien het nucleïnezuur preparaat in contact komt met kiembaancellen, dan kunnen er genetisch gemodificeerde kiembaancellen ontstaan.*

*3. Het toegediende nucleïnezuur preparaat kan mogelijk in zijn geheel of gedeeltelijk worden geïntegreerd in een genoom van een virus, bijvoorbeeld door recombinatie.*

*4. Het nucleïnezuur preparaat kan tijdens of na de toediening in contact komen met bacteriën. In deze bacteriën kan het DNA gehandhaafd blijven als plasmide of door integratie in het genoom. Het kan zich verspreiden in het milieu doordat verspreiding van de bacteriën plaatsvindt, of door horizontale genoverdracht naar andere bacteriën.*

*De risicobeoordeling moet worden uitgevoerd voor ieder GGO danwel nucleïnezuur preparaat waarop deze aanvraag betrekking heeft individueel, en indien relevant ook voor combinaties van de GGO’s.*

*In de risicobeoordeling moeten de effecten van de GGO's in beschouwing worden genomen die voortvloeien uit interacties van de GGO’s onderling en in het/de milieu(s) waarin zij door de in de aanvraag beschreven introductie terecht (kunnen) komen; het gaat hierbij om effecten die betrekking hebben op de veiligheid van mens en milieu. In deel A6 van dit formulier staan aspecten beschreven die in ieder geval in beschouwing genomen moeten worden.*

*Een risicobeoordeling omvat de volgende onderdelen, die in de aangegeven volgorde volledig moeten worden behandeld (zie vragen A5.2 t/m A5.5):*

1. *inventarisatie van de mogelijke negatieve effecten die kunnen optreden;*
2. *een schatting van de kans of de mogelijkheid dat deze effecten daadwerkelijk optreden;*
3. *op basis van 1 en 2: een evaluatie van de risico's en een inschatting van de ernst van die risico's. Bij de inschatting van de ernst kan een vergelijking worden gemaakt met de ernst die wordt toegekend aan vergelijkbare risico's, bijvoorbeeld in vergelijkbare situaties waarbij effecten optreden met niet-GGO's ('baseline principe').*
4. *indien in 3 de conclusie wordt getrokken dat het risico te hoog is, moet worden nagegaan welke risicobeheersingsmaatregelen kunnen worden toegepast om de risico's doelmatig terug te dringen;*
5. *eindconclusie van de risicobeoordeling waarin wordt aangegeven welke risicobeheersingsmaatregelen zullen worden toegepast, en een conclusie wordt getrokken over de aanvaardbaarheid van de risico's, bij toepassing van de beschreven risicobeheersingsmaatregelen.*

**A5.2. Geef aan welke mogelijke nadelige effecten gepaard kunnen gaan met blootstelling van mens of milieu aan het nucleïnezuur preparaat.**

 *Beschrijf hier de effecten voor mens en milieu die ten gevolge van het gebruik van de in de eerdere onderdelen van de aanvraag beschreven eigenschappen van het nucleïnezuur preparaat op zouden kunnen treden. Het gaat hier om ‘hazard identification’; in de volgende vragen wordt ingegaan op de kans dat deze ‘hazards’ ook werkelijk optreden.*

**A5.3. Geef aan volgens welk scenario het nucleïnezuur preparaat zich vanuit de proefpersoon kan verspreiden in het milieu.**

  *Geef in de beantwoording aan volgens welke scenario’s een verspreiding van het nucleïnezuur preparaat in het milieu kan plaatsvinden. Beredeneer hoe groot de kans is dat verspreiding daadwerkelijk plaatsvindt. Beschrijf in het antwoord eveneens of het aantal proefpersonen en/of de toe te dienen dosis invloed hebben op de in kaart te brengen risico’s.*

**A5.4. Geef een inschatting van de kans dat de in A5.2 beschreven nadelige effecten ook daadwerkelijk kunnen optreden.**

 *Maak een beargumenteerde inschatting van de kansen van de bij A5.2 en A5.3 beschreven aspecten. Hierbij moet eveneens het aantal proefpersonen en de dosering in beschouwing worden genomen. Het gaat hier om de ‘likelihood’.*

**A5.5. Beschrijf de risico’s die op kunnen treden ten gevolge van de toepassing van het nucleïnezuur preparaat, waarbij de effecten van eventuele risicomanagementmaatregelen zijn meegenomen.**

 *Beschrijf de risico’s zodanig dat duidelijk wordt hoe de risico’s door risicomanagement teruggedrongen kunnen worden. Indien risicomanagementmaatregelen noodzakelijk zijn om de risico’s in te perken dienen deze nader gespecificeerd te worden in onderstaande vragen.*

### Risicomanagement maatregelen

**A5.6. Welke inclusie- en exclusiecriteria worden gehanteerd bij de selectie van proefpersonen en wat is het effect van deze criteria op de milieuveiligheid?**

 *Geef een overzicht van de inclusie en exclusie criteria die alleen vanuit het oogpunt van de bescherming van het milieu noodzakelijk zijn of welke criteria mogelijk invloed kunnen hebben op de veiligheid voor mens en milieu.*

**A5.7. Beschrijf welke maatregelen voorzien zijn ten aanzien van hospitalisatie van de proefpersoon.**

*Bij de beantwoording van de vraag moet het accent gelegd worden op de aspecten die van belang zijn bij het voorkomen van verspreiding in de omgeving van de proefpersoon. Geef bij de beantwoording van deze vraag tevens aan of hospitalisatie behalve om medische redenen ook wordt voorgeschreven met het oog op de bescherming tegen mogelijke effecten voor mens en milieu*

**A5.8. Indien er sprake is van hospitalisatie van de proefpersoon, welke criteria worden gehanteerd voor ontslag?**

  *Beschrijf welke criteria gehanteerd worden voor ontslag uit het ziekenhuis van de behandelde proefpersoon.*

**A5.9. Beschrijf welke maatregelen worden getroffen om verspreiding van het nucleïnezuur preparaat naar derden (waaronder medisch personeel) te voorkomen.**

 *Geef hierbij bijvoorbeeld een overzicht van relevante (ziekenhuishygiënische) maatregelen die worden getroffen. Indien hierbij bestaande richtlijnen worden gevolgd moet aangegeven worden welke richtlijnen gevolgd worden (deze dienen bij de aanvraag bijgevoegd te worden). Aanvullende of afwijkende maatregelen moeten eveneens beschreven worden.*

### Handelingen bij onverwachte situaties en ernstige voorvallen

**A5.10. Beschrijf welke procedures gevolgd worden indien er om medische redenen wijzigingen in het risicomanagement noodzakelijk zijn.**

 *Denk hierbij aan situaties waarbij een proefpersoon uit isolatie moet worden gehaald, bijvoorbeeld omdat behandeling op intensive care noodzakelijk is, of waarbij er onverwachte effecten worden waargenomen waaronder Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSARS) of Serious Adverse Event (SAEs). Denk hierbij ook aan de situatie waarbij een proefpersoon overleden is en eventueel obductie gepleegd moet worden.*

 *Voor alle onverwachte situaties en ernstige voorvallen geldt dat deze onmiddellijk gemeld moeten worden. Zie hiervoor de procedure “Handelswijze bij ongewenste voorvallen” (www.loketgentherapie.nl)*

**A5.11. Beschrijf welke nazorg wordt gegeven indien een proefpersoon de studie voortijdig beëindigt.**

 *Geef hierbij tevens aan in hoeverre de nazorg afwijkt van de nazorg voor proefpersonen die de studie geheel doorlopen.*

### Monitoring

**A5.12. Beschrijf hoe de monitoring wordt opgezet om eventuele verspreiding van het nucleïnezuur preparaat waar te kunnen nemen.**

 *Besteed bij de beantwoording van de vraag aandacht aan de gevolgde methodiek maar ook aan de periode waarover een eventueel positief resultaat kan worden verwacht in verband met het van toepassing zijnde scenario. Geef in dit kader eveneens aan gedurende welke periode monitoring plaats zal vinden.*

## A6. Conclusies van mogelijke milieueffecten

*In Bijlage II, onder D1 van de Richtlijn worden 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. Al deze punten moeten in de conclusies van de risicobeoordeling in beschouwing worden genomen.*

1. **Waarschijnlijkheid dat het GGO in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie(s).**
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).**
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.**
4. **Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen het GGO en niet-doelwitorganismen.**
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 de GGO-introductie(s).**
6. **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.**
7. **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).**
8. **Mogelijke verandering in de staande medische praktijk.**