



BIJLAGE 1 BIJ DE TOELICHTING VAN DE REGELING TOT WIJZIGING VAN DE REGELING GGO

Gestandaardiseerde milieurisicobeoordeling voor genetisch gemodificeerde virale vectoren afgeleid van Adeno-associated dependoparvovirus A of B zonder schadelijke sequenties.

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

1.1 Het uitgangsgenoom

De virale vector is afgeleid van *Adeno-associated dependoparvovirus A* dan wel *Adeno-associated dependoparvovirus B* (AAV). AAV behoort tot de familie *Parvoviridae*, genus *Dependoparvovirus*, en is een enkelstrengs DNA virus zonder envelop. AAV is afhankelijk van een helpervirus voor replicatie. Van onder andere adenovirus en herpes simplex virus is bekend dat zij voor AAV als helpervirus kunnen optreden. Het wildtype AAV bezit een tweetal genen, *rep* en *cap*, die verantwoordelijk zijn voor de replicatie en voor de vorming van het manteleiwit van het virus. Daarnaast zijn de door het *rep* gen gecodeerde eiwitten betrokken bij de gerichte integratie van het virusgenoom in het genoom van de gastheer. De *rep* en *cap* genen worden geflankeerd door twee *Inverted Terminal Repeats* (ITR's). De ITR's zijn regulatoire sequenties die nodig zijn voor het inpakken van het genetisch materiaal in de virusmantel, hebben een functie bij de replicatie van AAV en zijn betrokken bij de integratie van het virale DNA in het genoom van de gastheer. Het helpervirus zorgt ervoor dat de geïnfecteerde cel in een zodanige fysiologische staat wordt gebracht dat vermenigvuldiging van AAV mogelijk wordt. Bij afwezigheid van een helpervirus zal AAV een latente infectie veroorzaken, waarbij het virale genoom voornamelijk episomaal in de cel aanwezig is. Het virale genoom kan echter ook integreren in het gastheergenoom.

De meest waarschijnlijke infectieroutes van AAV verlopen via de luchtwegen en via de fecaal-orale route. De primaire route van overdracht is via contact met slijmvliezen. AAV kenmerkt zich door een hoge stabiliteit buiten de gastheer. AAV's kunnen bijna alle gewervelde dieren, inclusief de mens, infecteren. Infecties met AAV komen bij mensen veelvuldig voor. Ruim 90% van de volwassen mensen is seropositief voor AAV. Infecties met AAV worden niet in verband gebracht met een ziektebeeld. Er zijn verschillende serotypen van AAV bekend die onder andere verschillen in gastheerspecificiteit en weefsel tropisme.

1.2 De modificatie

AAV *rep* en *cap* zijn vervangen door een expressiecassette. De expressiecassette bevat geen schadelijke sequenties.

1.3 Het ggo

Constructie van de virale vector

De gebruikte virale vector is gebaseerd op AAV en kan zich door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen niet vermenigvuldigen. De ITR's zijn de enige AAV sequenties die nog aanwezig zijn in de virale vector. Tussen deze twee ITR's is de expressiecassette opgenomen.

Virulentie en stabiliteit van het ggo

De virale vector is replicatiedeficiënt, dat wil zeggen dat de virale vector niet in staat is zich zelfstandig te vermeerderen door het ontbreken van de *rep* en *cap* genen. Een virusdeeltje kan een cel slechts éénmaal infecteren. Door het replicatiedeficiënte karakter is de vector verminderd persistent in vergelijking tot het wildtype AAV. Het is de verwachting dat het ggo, evenals wildtype AAV, een hoge stabiliteit heeft buiten de gastheer.

1.4 Werkzaamheden

Productie

De productie van de genetisch gemodificeerde AAV partikels maakt geen onderdeel uit van de aanvraag. De genetisch gemodificeerde AAV partikels 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 infectieus helpervirus aanwezig is in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend.



Transport

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

Opslag

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

Preparatie en toediening

Preparatie en toediening van de genetisch gemodificeerde AAV vector vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.

Monsterafname en verwerking

Afnemen van monsters van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector kunnen bevatten en verwerking van die monsters vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.

Afvalverwerking en besmet materiaal

Afval dat de genetisch gemodificeerde AAV vector bevat dan wel in aanraking is geweest met de genetisch gemodificeerde AAV vector gedurende preparatie en toediening, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo's bevat. Afval van monsters, van monsterafname en van verwerking van monsters afkomstig van de proefpersonen die de genetisch gemodificeerde AAV vector 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 virale vector is replicatiedeficiënt en een virusdeeltje kan een cel slechts éénmaal infecteren. Verspreiding in het milieu kan voornamelijk plaatsvinden tijdens de toediening en kort nadat het ggo aan de proefpersoon is toegediend. Hierdoor kunnen derden en niet-doelwitorganismen blootgesteld worden aan het ggo en kan een infectie van derden en niet-doelwitorganismen niet worden uitgesloten. De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal echter vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheid die tijdens de behandeling aan de proefpersoon wordt toegediend. Aangezien het beoogde ggo niet in staat is tot replicatie zal een eventuele infectie uitdoven.

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 infectie van derden en niet-doelwitorganismen met het ggo op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als derden of niet-doelwitorganismen geïnfecteerd raken met het ggo.



2.2 Het ggo

De AAV partikels

Het ggo bestaat uit genetisch gemodificeerde virale vectoren afgeleid van AAV zonder schadelijke sequenties.

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

Schadelijke effecten gerelateerd aan de persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen van de virale vector

In de virale vector zijn de *rep* en *cap* genen verwijderd die essentieel zijn voor replicatie van het virus. Deze deleties leiden niet tot een schadelijk effect zoals een verhoogde persistentie of invasiviteit. Integendeel, ze leiden tot een verlaagde persistentie en invasiviteit aangezien de virale vector vanwege deze deleties replicatiedeficiënt is.

Schadelijke effecten worden niet verwacht, aangezien AAV niet pathogeen is en de expressiecassette geen schadelijke sequenties bevat. Onbedoelde blootstelling van derden en niet-doelwitorganismen aan het ggo kan resulteren in inductie van een immuunrespons tegen de AAV capsid eiwitten. Deze afweerreactie tegen de AAV capsid eiwitten zal asymptomatisch zijn, op dezelfde manier als dat een natuurlijk voorkomende infectie met AAV een asymptomatische afweerreactie induceert.

Schadelijke effecten gerelateerd aan recombinatie met of complementatie van virale sequenties in het vectorgenoom

De virale vector kan in theorie recombineren indien wildtype AAV en een helpervirus in dezelfde cel aanwezig zijn als de vector. Recombinatie kan een hybride sequentie met van AAV afkomstige *rep* en *cap* sequenties en de expressiecassette opleveren. De maximale packagingcapaciteit van AAV capsiden is ongeveer 5.2 kilobasen (kb) en de *rep*, *cap* en ITR sequenties zijn al ongeveer 4.7 kb. Toevoeging van de expressiecassette zal de maximale packagingcapaciteit van AAV in de praktijk overtreffen waardoor deze hybriden niet kunnen worden ingepakt in AAV capsiden.

Daarnaast kan recombinatie tussen de vector en wildtype AAV resulteren in uitwisseling van homologe sequenties (i.e. de ITRs). Hierdoor kunnen de *rep* en *cap* genen van het wildtype AAV uitgewisseld worden met de expressiecassette van het ggo. De ontstane virusdeeltjes bevatten de expressiecassette, maar zullen door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen nog steeds replicatiedeficiënt zijn. Anderzijds kunnen er virusdeeltjes ontstaan die de *rep* en *cap* genen bevatten, maar waarbij de expressiecassette afwezig is.

De verloren functies van de virale vector kunnen in theorie gecompenseerd worden indien wildtype AAV en een helpervirus in dezelfde cel aanwezig zijn 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. De hierbij gevormde deeltjes zijn identiek aan het ggo.

Aan het ontstaan van nieuwe virusdeeltjes als gevolg van complementatie of recombinatie van het ggo met wildtype AAV zijn geen gevolgen verbonden, omdat de erbij ontstane virussen qua eigenschappen identiek zijn aan het ggo dan wel wildtype AAV.

Schadelijke effecten gerelateerd aan niet-vector gerelateerde sequenties in de virale partikels

Tijdens de productie van het ggo kunnen gastheercelsequenties van de productiecellen en productiesysteem gerelateerde sequenties terechtkomen in al dan niet infectieuze AAV partikels. Mogelijke schadelijke effecten die dien ten gevolge zouden kunnen optreden zullen afhankelijk zijn van de eigenschappen van de gevormde deeltjes.

Schadelijke effecten gerelateerd aan insertionele mutagenese

Na transductie van de cel kan de virale vector in het gastheergenoem integreren. Hierdoor bestaat de kans op ontregeling van genen betrokken bij proliferatie waardoor tumoren kunnen ontstaan.



Schadelijke effecten gerelateerd aan kiembaantransmissie

Na transductie van een kiembaancel kan de virale vector in het gastheergenoom integreren. Mogelijke schadelijke effecten die dien ten gevolge zouden kunnen optreden zullen afhankelijk zijn van het virale vectorgenoom en de plaats van integratie in het gastheergenoom.

2.4 Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijke effect

Waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen van de virale vector zullen optreden

Verspreiding in het milieu kan voornamelijk plaatsvinden tijdens de toediening en kort nadat het ggo aan de proefpersoon is toegediend. Hierdoor kunnen derden en niet-doelwitorganismen blootgesteld worden aan het ggo en kan een infectie van derden en niet-doelwitorganismen niet worden uitgesloten. Aangezien het beoogde ggo niet in staat is tot replicatie zal een eventuele infectie uitdoven.

De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheid die tijdens de behandeling aan de proefpersoon wordt toegediend. Hierdoor is de kans op negatieve effecten verkleind ten opzichte van de situatie in de proefpersoon.

Bovendien zal na toediening het ggo slechts gedurende beperkte tijd in het milieu terecht kunnen komen door uitscheiding. In klinische studies met AAV vectoren is vector DNA gedetecteerd in onder andere urine, feces en speeksel gedurende enkele weken tot maanden na toediening van de AAV vector aan de proefpersoon. Het aanwezig zijn van AAV DNA sequenties hoeft niet te betekenen dat ook daadwerkelijk infectieuze AAV partikels aanwezig zijn. Preklinische studies met recombinant AAV laten zien dat urine geen infectieuze AAV partikels bevat en dat infectieuze vectordeeltjes beperkt zijn tot het plasma en verwijderd zijn uit de circulatie binnen 48 tot 72 uur na toediening aan de proefpersoon.

Geconcludeerd wordt dat de waarschijnlijkheid van het optreden van mogelijke schadelijke effecten gerelateerd aan persistentie, invasiviteit en selectieve voordelen van de virale vector klein is.

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

Het is onwaarschijnlijk dat in de getransduceerde cellen complementatie optreedt van de AAV vector dan wel dat er recombinatie optreedt tussen de AAV vector en wildtype AAV dat mogelijk in de cellen aanwezig kan zijn, aangezien hiervoor het ggo én wildtype AAV én een helpervirus tegelijkertijd in dezelfde cel aanwezig dienen te zijn, hetgeen zeer onwaarschijnlijk is. Bovendien zal de recombinante dan wel gecomplementeerde AAV vector, indien gevormd, nog steeds afhankelijk zijn van een helpervirus. Indien het helpervirus niet meer in dezelfde cel aanwezig is, zal de replicatie en eventuele verspreiding van de AAV vector uitdoven.

De kans dat er recombinatie dan wel complementatie optreedt in de proefpersoon dan wel in derden of niet-doelwitorganismen is op grond van de bovenstaande overwegingen zeer klein.

Waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan niet-vector gerelateerde sequenties in de virale partikels zullen optreden

Ook voor de aanwezigheid van AAV partikels met niet-vector gerelateerde sequenties geldt dat deze slechts een beperkte tijd in de proefpersoon aanwezig blijven en tijdelijk kunnen worden uitgescheiden in het milieu. De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheid die tijdens de behandeling aan de proefpersoon wordt toegediend. Hierdoor is de kans op negatieve effecten verkleind ten opzichte van de situatie in de proefpersoon. Daarnaast zijn deze partikels hoogstwaarschijnlijk replicatiedeficiënt, aangezien de packagingcapaciteit van AAV beperkt is en het onwaarschijnlijk is dat door recombinatie een AAV wordt gevormd dat *rep*, *cap* én een additionele, functionele sequentie bevat. In het geval dat een eventuele infectie van derden of niet-doelwitorganismen optreedt, zal dit een uitdovend effect zijn. Bovendien is gebleken dat niet-vector gerelateerde sequenties niet tot expressie komen.

Geconcludeerd wordt dat de waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan niet-vector gerelateerde sequenties in de virale partikels zullen optreden verwaarloosbaar klein is.

Waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan insertionele mutagenese zullen optreden

Bij afwezigheid van een helpervirus zal AAV een latente infectie veroorzaken, waarbij het virale



genoom voornamelijk episomaal in de cel aanwezig is. Het virale genoom kan echter ook integreren in het gastheergenoom. Gerichte integratie van AAV in het genoom van de gastheer is afhankelijk van de aanwezigheid van de Rep eiwitten. In afwezigheid van deze eiwitten is integratie voornamelijk willekeurig. Daarnaast is er, voor zover bekend, tot op heden geen tumorvorming waargenomen in klinische studies die zijn uitgevoerd met recombinante AAV vectoren.

Blootstelling van derden en niet-doelwitorganismen aan het ggo gevolgd door een eventuele infectie kan niet worden uitgesloten. Echter, de hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheid die tijdens de behandeling aan de proefpersoon wordt toegediend. Hierdoor is de kans op negatieve effecten verkleind ten opzichte van de situatie in de proefpersoon. Aangezien het beoogde ggo niet in staat is tot replicatie zal een eventuele infectie uitdoven.

Geconcludeerd wordt dat de waarschijnlijkheid van het optreden van schadelijke effecten gerelateerd aan insertionele mutagenese verwaarloosbaar klein is.

Waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan kiembaantransmissie zullen optreden

Op AAV gebaseerd vector DNA kan enkele weken tot maanden na toediening van de AAV vector in sperma aangetoond worden. Dit is een tijdelijk fenomeen. Het vectorgenoom is aanwezig in de vloeistof en niet in de spermacellen. Daarnaast integreren op AAV gebaseerde vectoren niet efficiënt in het celgenoom, maar zijn voornamelijk episomaal aanwezig, waardoor deze niet persisteren in actief replicerende cellen. Tevens is het optreden van kiembaantransmissie van op AAV gebaseerde virale vectoren niet aangetoond in preklinische studies of in de literatuur beschreven.

Geconcludeerd wordt dat de waarschijnlijkheid dat kiembaantransmissie optreedt verwaarloosbaar klein is.

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

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

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)

Door de deleties van de *rep* en *cap* genen is de genetisch gemodificeerde AAV vector replicatiedeficiënt. Hierdoor heeft de vector geen selectieve voordelen ten opzichte van wildtype AAV. Infecties met AAV worden niet in verband gebracht met een ziektebeeld. Complementatie van de afwezige virale functies is alleen mogelijk als een cel het ggo bevat en tegelijkertijd ook geïnfecteerd is met wildtype AAV én een helpervirus. De mogelijk ontstane virusdeeltjes bij complementatie zijn qua eigenschappen identiek aan het ggo en zullen door de afwezigheid van de *rep* en *cap* genen nog steeds replicatie-



deficiënt zijn. 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

Het is onwaarschijnlijk dat in de getransduceerde cellen complementatie optreedt van de AAV vector dan wel dat er recombinatie optreedt tussen de AAV vector en wildtype AAV dat mogelijk in de cellen aanwezig kan zijn, aangezien hiervoor het ggo én wildtype AAV én een helpervirus tegelijkertijd in dezelfde cel aanwezig dienen te zijn, hetgeen zeer onwaarschijnlijk is. Bovendien zal de recombinante dan wel gecomplementeerde AAV vector, indien gevormd, nog steeds afhankelijk zijn van een helpervirus. Indien het helpervirus niet meer in dezelfde cel aanwezig is, zal de replicatie en eventuele verspreiding van de AAV vector uitdoven.

Aan het ontstaan van nieuwe virusdeeltjes als gevolg van complementatie of recombinatie van het ggo met wildtype AAV zijn geen gevolgen verbonden, omdat de erbij ontstane virussen qua eigenschappen identiek zijn aan het ggo dan wel wildtype AAV. Derhalve is het risico van genoverdracht op andere soorten en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten worden overgedragen 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

In de genetisch gemodificeerde AAV vector zijn de *rep* en *cap* genen verwijderd waardoor de vector replicatiedeficiënt is. AAV infecties komen veelvuldig voor, over de hele wereld, zonder dat daarmee enig ziektebeeld in verband wordt gebracht. De expressiecassette bevat geen schadelijke sequenties. Aangezien de virale vector replicatiedeficiënt is, zal de virale vector slechts tijdelijk vanuit de proefpersoon in het milieu terecht kunnen komen. De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal echter vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheid die tijdens de behandeling aan de proefpersoon wordt toegediend. De kans dat niet-doelwitorganismen geïnfecteerd raken met het ggo en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, is verwaarloosbaar klein.

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)

In de genetisch gemodificeerde AAV vector zijn de *rep* en *cap* genen verwijderd waardoor de vector replicatiedeficiënt is. AAV infecties komen veelvuldig voor, over de hele wereld, zonder dat daarmee enig ziektebeeld in verband wordt gebracht. De expressiecassette bevat geen schadelijke sequenties. Aangezien de virale vector replicatiedeficiënt is, zal de virale vector slechts tijdelijk vanuit de proefpersoon in het milieu terecht kunnen komen. De hoeveelheid vrijgekomen vectordeeltjes zal echter vele malen kleiner zijn dan de hoeveelheid die tijdens de behandeling aan de proefpersoon wordt toegediend. De kans dat derden geïnfecteerd raken met het ggo en dat daardoor een schadelijk effect optreedt, 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)

Het in deze studie(s) te gebruiken ggo zal, zoals kenmerkend is voor virussen, buiten een gastheer geen activiteit vertonen. Mogelijke effecten op biogeochemische processen 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. Het doel van de studie(s) is om nieuwe medische therapieën te ontwikkelen. Hier zijn geen nadelige gevolgen voor mens of milieu aan verbonden.