

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Dhr. J.J. Atsma  
Postbus 30945  
2500 GX Den Haag

**DATUM** 1 oktober 2012  
**KENMERK** CGM/121001-01  
**ONDERWERP** Signalering trends in ggo-onderzoek

Geachte heer Atsma,

De Commissie Genetische Modificatie (COGEM) heeft aan de hand van de afgegeven vergunningen voor werkzaamheden met genetische gemodificeerde organismen (ggo's) en de adviezen over vergunningaanvragen die de COGEM in de afgelopen jaren heeft uitgegeven, een analyse gemaakt van de ontwikkelingen rond genetische modificatie tegen de achtergrond van de huidige wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen. Deze analyse is mogelijk omdat alle activiteiten met ggo's vergunningplichtig zijn. In de analyse zijn zowel de vergunningen betrokken die door de Nederlandse overheid worden afgegeven (zoals laboratoriumexperimenten, veldexperimenten en genterapie-studies), alsmede Europese vergunningen (voor commerciële toelating van ggo's).

De analyse is uitgevoerd om aan de hand van de geïdentificeerde trends rond ggo's meer inzicht te krijgen in mogelijke toekomstige verschuivingen in het type van vergunningaanvragen, veranderingen in de werklust van de COGEM en mogelijke nieuwe inhoudelijke vragen die bij de risicoanalyse van ggo-werkzaamheden kunnen spelen. De COGEM heeft gekeken naar de ontwikkelingen in zowel onderzoek, als toepassingen in de landbouw, gezondheidszorg en industriële productie. De COGEM signaleert de volgende ontwikkelingen:

#### *Onderzoek*

- Genetische modificatie valt niet meer weg te denken uit het wetenschappelijke onderzoek in de 'life sciences' en de komende jaren zal het aantal onderzoeksactiviteiten waarbij gebruik gemaakt wordt van genetische modificatie in Nederland en daarbuiten verder toenemen. Deze onderzoeksactiviteiten zijn zowel gericht op zuiver wetenschappelijk als toepassingsgericht onderzoek.

#### *Landbouw*

- De ontwikkeling van genetisch gemodificeerde (gg-)gewassen specifiek voor de Europese landbouw lijkt tot een halt te komen. Onlangs heeft het laatste grote bedrijf, BASF, dat actief was in Europa besloten om zijn activiteiten naar de VS te verplaatsen. Het aantal vergunningaanvragen voor de teelt van een gg-gewas in de EU is de afgelopen jaren op één hand te tellen geweest. Het aantal veldproeven in Europa daalt, waarbij de meeste experimenten in Spanje plaatsvinden. In



Nederland zijn slechts mondjesmaat vergunningaanvragen voor veldproeven met gg-gewassen ingediend. Naar verwachting zal zowel het aantal vergunningaanvragen voor veldproeven als voor de teelt van gg-gewassen de komende jaren verder dalen.

- Buiten Europa zal het areaal en het aantal gg-gewassen verder toenemen. Dit betekent dat het aantal vergunningaanvragen voor de import in de EU van gg-gewassen en daarvan afkomstige producten zal stijgen.

#### *Gezondheidszorg*

- Na jaren van tanende belangstelling neemt de interesse in genterapie weer toe. Recentelijk zijn er veelbelovende resultaten geboekt die de hoop aanwakkeren dat genterapie haar eerdere beloftes kan waarmaken. Het aantal vergunningaanvragen voor genterapiestudies in Nederland vertoont een stijgende lijn. Naar verwachting zal deze stijging in de komende jaren doorzetten.
- Genetische modificatie biedt de mogelijkheid om gericht humane en veterinaire vaccins te ontwikkelen. Voor verschillende gg-vaccins is al toelating aangevraagd.
- De ontwikkeling van een succesvol medicijn is een langdurig traject. Daarom wordt een toename in het aantal vergunningaanvragen voor de toelating van gg-medicijnen (zoals genterapeutica) en gg-vaccins pas op de iets langere termijn verwacht.

#### *Industriële productie*

- In zijn algemeen mag verwacht worden dat het aantal vergunningaanvragen in de EU en daarbuiten voor de vermarkting van ggo's of voor de inzet van productiemethoden waarbij ggo's een rol spelen, zal stijgen.

#### *Toegenomen mogelijkheden*

- Mede onder invloed van het genomicsonderzoek zijn de wetenschappelijke mogelijkheden om veranderingen in het genoom van organismen aan te brengen en daarmee nieuwe eigenschappen te introduceren aanzienlijk toegenomen. Er zijn veel meer genen bekend geworden en bovendien is het inzicht in de functies daarvan sterk toegenomen. Ook het palet van oudsher bekende 'modelorganismen' en 'productie-organismen' wordt uitgebreid met tal van nieuwe organismen. De toegenomen mogelijkheden betekenen een toename in de complexiteit en moeilijkheidsgraad van de milieurisicoanalyse van ggo-werkzaamheden.

#### *Consequenties ontwikkelingen voor overheid*

De bij de ggo-vergunningverlening betrokken instanties moeten zich bezinnen hoe om te gaan met een gelijkblijvende of stijgende aanvraag van vergunningen, terwijl de complexiteit van de inhoudelijke veiligheidsbeoordeling toeneemt. Een toenemende moeilijkheidsgraad van de milieurisicoanalyse vraagt om meer ondersteunende gegevens en meer tijd voor het maken van een gedegen afweging. Voorkomen moet worden dat enerzijds onnodige vertragingen in de doorlooptijd optreden bij de afgifte van vergunningen, en anderzijds dat de kwaliteit en de zorgvuldigheid van de milieurisico-beoordeling, en daarmee de waarborging van de veiligheid voor mens en milieu, in het geding komt.

Het werkgebied van de COGEM, als wetenschappelijk adviesorgaan van de Nederlandse overheid, ligt in het voorvlak van de technologische innovatie. De COGEM geeft een expertoordeel over experimenten die buiten de 'routinematige' risicoanalyse liggen, wanneer er nog weinig kennis over of ervaring met de voorgenomen experimenten is. Gezien de toenemende ingewikkeldheid van de



milieurisicobeoordeling is het de vraag of de COGEM ook in de toekomst in staat zal zijn om een advies op te stellen binnen de nu geldende adviestermijnen. Met name voor aanvragen onder ingeperkt gebruik (adviestermijn 15 dagen) zal onderzocht moeten worden of binnen de vergunningverleningsprocedure meer tijd ingeruimd kan worden voor het opstellen van adviezen.

Daarnaast wijst de COGEM op het belang van het kunnen laten uitvoeren van onderzoek ondersteunend aan de risicoanalyse, teneinde als vergunningverlener of adviesorgaan tijdig te kunnen beschikken over voldoende gegevens voor een gedegen afweging.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman  
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau GGO  
Dr. D.W.G. Jung, ministerie van IenM

# Vergunningen en adviezen: trends in genetische modificatie

COGEM signalering CGM/121001-01

## Inhoudsopgave

1. Inleiding .....	5
1.1 Vergunningensystematiek .....	5
2 Wetenschappelijk onderzoek in laboratoria .....	6
2.1 Commerciële activiteiten .....	9
2.2 Conclusie .....	10
3 Landbouw en ggo's: veldproeven, import en teelt .....	10
3.1 Veldexperimenten met gg-gewassen .....	10
3.1.2 <i>Nederland</i> .....	11
3.2 Marktoelatingen .....	12
3.2.1 <i>Import van gg-gewassen</i> .....	12
3.2.2 <i>Teelt van gg-gewassen</i> .....	13
3.3 Conclusie .....	14
4. Medische toepassingen van ggo's .....	15
4.1 Klinische experimenten: gentherapie .....	15
4.1.2 <i>Nederland</i> .....	17
4.2 gg-Medicijnen .....	17
4.2.1 <i>Veterinaire vaccins</i> .....	18
4.3 Conclusies .....	18
5 Genetische gemodificeerde dieren .....	18
6 De EU en daarbuiten .....	19
7 Consequenties voor de vergunningverlening en risicobeoordeling .....	21

## 1. Inleiding

Veertig jaar nadat de eerste recombinant DNA experimenten<sup>1,2</sup> plaatsvonden, is genetische modificatie niet meer weg te denken als onderzoeksinstrument in de 'life sciences', en heeft het ook zijn weg gevonden naar toepassingen in de medische, landbouw en industriële sector. Antibiotica en medicijnen worden geproduceerd met behulp van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's), behandelwijzen zoals genterapie worden ontwikkeld, en in de VS staan de akkers vol met genetisch gemodificeerde (gg-) gewassen.

Genetische modificatie, met name in de landbouw, is ook omstreden. In Europa bestaat er weerstand bij veel burgers en politici tegen de teelt van gg-gewassen of gg-voedsel. Naast de wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen, bepalen de publieke en politieke acceptatie de snelheid en de richting van de ontwikkelingen rond genetische modificatie.

Veertig jaar van genetische modificatie roept ook de vraag op of dit onderzoeksveld nog steeds vernieuwend is. Neemt de snelheid van technologische doorbraken en doorwerking in andere wetenschapsvelden, en de ontwikkeling van nieuwe producten toe of juist af? En waar vindt productontwikkeling plaats: binnen of buiten Nederland en Europa en wat zijn de eventuele consequenties daarvan?

Genetische modificatie is een omstreden technologische innovatie en de antwoorden op deze vragen zijn interessant voor politiek en beleid, zodat die zich kunnen voorbereiden op de toekomstige ontwikkelingen en deze mogelijk kunnen bijsturen of daarop kunnen anticiperen. Ook voor de COGEM is beantwoording van deze vragen van belang omdat ze daarmee zicht krijgt hoe haar takenpakket zich zal ontwikkelen.

Dergelijke vragen zijn echter niet eenvoudig te beantwoorden. In deze notitie wordt niet beoogd een volledige 'technology assessment' over het zeer brede onderzoeksgebied genetische modificatie uit te voeren. Het is ook sterk de vraag of dit mogelijk is, gezien het feit dat genetische modificatie zich een plaats verworven heeft in tal van onderling sterk verschillende onderzoeksvelden en productiesectoren. In plaats hiervan wordt in deze notitie aan de hand van de afgegeven vergunningen en vergunningaanvragen in Nederland en daarbuiten, een schets gemaakt van de ontwikkelingen in de afgelopen jaren en worden deze geëxtrapoleerd naar de toekomst tegen de achtergrond van de huidige politieke, maatschappelijke en economische ontwikkelingen.

### *1.1 Vergunningensystematiek*

Een analyse van de ontwikkelingen in genetische modificatie aan de hand van vergunningen is mogelijk, omdat genetische modificatie samen met kernenergie het sterkst gereguleerde wetenschapsveld is. Voor experimenten of commerciële activiteiten met ggo's is bijna overal ter wereld een vergunning vereist. In de Nederlandse en Europese vergunningverlening worden drie verschillende typen vergunningen onderscheiden; 'Ingeperkt Gebruik' (IG), 'Introductie in het Milieu' (IM) en 'Markttoelating' (MA). Onder ingeperkt gebruik vallen experimenten in laboratoria, dierverspreiden, klimaatkamers en kassen. Indien experimenten worden uitgevoerd buiten een laboratorium zoals veldexperimenten met genetisch gemodificeerde gewassen, of klinische genterapie-experimenten is er sprake van introductie in het milieu.

Vergunningen voor ingeperkt gebruik en introductie in het milieu zijn een nationale aangelegenheid en worden door de Nederlandse overheid afgegeven. Vergunningen voor commercialisering van ggo's (Markttoelating), zoals import of teelt van gg-gewassen, zijn een Europese zaak. De besluitvorming over de afgifte van deze vergunningen ligt bij de Europese Raad of Europese Commissie. Afgegeven vergunningen gelden voor de gehele EU.

*De wet- en regelgeving voor werkzaamheden, productie of commercialisering van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) is in de EU vastgelegd in een aantal Richtlijnen en Verordeningen:*

- Richtlijn 2009/41/EG inzake het ingeperkt gebruik van gg-micro-organismen;
- Richtlijn 2001/18 inzake de doelbewuste introductie van ggo's in het milieu;
- Verordening (EG) 1829/2003 inzake gg-levensmiddelen en diervoeders;
- Verordening (EG) 1830/2003 betreffende de traceerbaarheid en etikettering van ggo's en de traceerbaarheid van met ggo's geproduceerde levensmiddelen en diervoeders;
- Verordening (EG) 1946/2003 betreffende de grensoverschrijdende verplaatsing van ggo's.

*In de Nederlandse wetgeving zijn deze richtlijnen en verordeningen geïmplementeerd in het Besluit genetisch gemodificeerde organismen (Besluit ggo) en de daarbij behorende Regeling ggo. Vergunningen of beschikkingen worden afgegeven op basis van het Besluit ggo. De Regeling ggo biedt een nadere uitwerking van het Besluit ggo.*

## **2 Wetenschappelijk onderzoek in laboratoria**

Nederland kent een fijnmazig vergunningensysteem voor experimenten in laboratoria, kassen en dierverspreiden. In tegenstelling tot landen waarbij gewerkt wordt met meer brede generieke vergunningen voor bepaalde risicoklassen van ggo's, maakt het Nederlandse 'experimentgebonden' systeem het mogelijk om na te gaan of het aantal onderzoeksactiviteiten met ggo's nog steeds oploopt of stagneert. Immers indien nieuwe activiteiten opgestart worden, moet een nieuwe vergunning of een uitbreiding (herziening) van een bestaande vergunning aangevraagd worden.

*Het Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen (Bureau GGO) verzorgt de vergunningverlening voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen die beoordeeld moeten worden op de risico's voor mens en milieu. Dit gebeurt op basis van het Besluit ggo in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM), dat eindverantwoordelijk is voor de beschikkingen.*

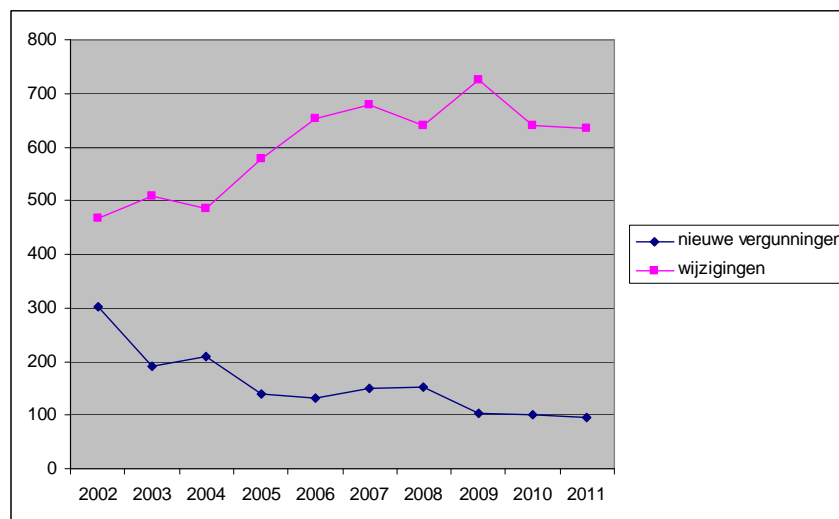
### *Toename onderzoek*

Uit de gegevens van het Bureau Genetische Gemodificeerde Organismen (Bureau GGO) blijkt dat in de afgelopen tien jaar de aanwas van nieuwe vergunningen en herzieningen van vergunningen stabiel is. Elk jaar worden gemiddeld tussen de zeven- en achthonderd nieuwe vergunningen en wijzigingen op bestaande vergunningen afgegeven. Wel is er een verschuiving opgetreden in de loop van de jaren van nieuwe vergunningen naar wijzigingen van vergunningen. Het aantal afgegeven nieuwe vergunningen is gedaald tot ongeveer honderd, terwijl het aantal wijzigingen is gestegen (fig. 1). Dit komt

omdat instellingen die over één of meerdere ggo-vergunningen beschikken, nieuwe onderzoeksactiviteiten vaak middels een wijziging aan een vergunning kunnen toevoegen.<sup>a</sup>

Vergunningen hebben een onbepaalde looptijd. Vergunningen worden beëindigd indien onderzoeksgroepen of bedrijven stoppen met hun activiteiten, de juridische status van de vergunninghouder verandert, of omdat er in de loop van de tijd zoveel ingrijpende wijzigingen zijn geweest dat een totale herziening van de vergunning noodzakelijk wordt.

In 2010 werden 103 vergunningen beëindigd en waren 2.235 vergunningen van kracht. Het aantal vergunningen lijkt daarmee stabiel, waarbij de bestaande vergunningen door wijzigingen en aanvullingen een steeds breder karakter krijgen.



Figuur 1: Afgegeven nieuwe vergunningen en wijzigingen van vergunningen voor ingeperkt gebruik (IG) in Nederland

In 2012 en 2013 zal de herziening van het Besluit ggo en de daarbij horende Regeling vorm krijgen. Door de herziening worden de administratieve lasten verlaagd, vooral omdat voor de laagste risicogroep van werkzaamheden (onder ML-I) voortaan volstaan kan worden met een kennisgeving in plaats van een vergunning. Ook wordt het beter mogelijk om voor de laagste risicogroep met instituutbrede kennisgevingen te werken, waardoor in de toekomst het aantal kennisgevingen mogelijk zal dalen. Dit geldt niet voor de hogere risicogroepen.

#### *Innovatie en verbreding onderzoeksveld*

De toename van het aantal vergunde activiteiten zegt alleen iets over de groei van het aantal activiteiten, en weinig over vernieuwing in het onderzoeksveld. Het zou kunnen zijn dat de uitbreiding

<sup>a</sup> Wijzigingen worden in twee categorieën onderverdeeld: 'kleine' en 'grote wijzigingen'. Kleine wijzigingen, zoals het toevoegen aan de vergunning van gastheerorganismen, of genen met vergelijkbare eigenschappen als de al vergunde gastheren, vectoren en inserties e.d., zijn niet van invloed op de milieurisicoanalyse. Bij grote wijzigingen moet een nieuwe of aanvullende milieurisicoanalyse uitgevoerd worden. Het verschil met een nieuwe vergunningprocedure is daarmee grotendeels van procedurele aard. Ongeveer de helft van de wijzigingen zijn 'grote wijzigingen' (gegevens 2009 en 2010).

van de activiteiten slechts in de breedte plaatsvindt zonder dat er nieuwe terreinen betreden worden. Het aantal adviesvragen aan de COGEM over vergunningaanvragen geeft wel een indicatie of er sprake is van innovatie of verbreding van het onderzoeksveld.

*De Commissie Genetische Modificatie (COGEM) adviseert de regering over mogelijke risico's van productie en handelingen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) voor mens en milieu. Ook informeert de COGEM de regering over ethisch-maatschappelijke aspecten verbonden aan genetische modificatie.*

De COGEM wordt door het ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM) en Bureau GGO om advies gevraagd wanneer een vergunningaanvraag ingediend wordt die niet onder de geldende inperkingsvoorschriften afgehandeld kan worden. Dit kan bijvoorbeeld niet eerder vergunde experimenten of organismen betreffen. In het laatste geval moet beoordeeld worden of het een mogelijk ziekteverwekkend organisme betreft en, zo ja, naar de mate van ziekteverwekkendheid in een pathogeniteitsgroep ingedeeld worden.

Indien de COGEM meerdere keren te maken krijgt met adviesvragen over dezelfde soort experimenten, zal zij een generiek advies uitgeven, zodat toekomstige vergunningaanvragen zonder COGEM advies afgehandeld kunnen worden. En classificaties van organismen naar pathogeniteit hoeven slechts eenmalig uitgevoerd te worden, omdat ze opgenomen worden in de pathogeniteitslijsten (bijlagen) bij de Regeling ggo. Het jaarlijks aantal adviezen van de COGEM over ingeperkt gebruik is daardoor een indicatie voor de mate van vernieuwing in het onderzoeksveld. Indien er minder nieuwe typen van activiteiten worden aangevraagd, zal het aantal adviesvragen aan de COGEM dalen.

Het aantal adviezen van de COGEM over ingeperkt gebruik is in de afgelopen tien jaar relatief stabiel, met uitschieters in 2002 en 2006 (tabel 1). De laatste vier jaar heeft de COGEM ca. twintig IG adviezen per jaar uitgegeven. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het onderzoeksveld in Nederland nog steeds vernieuwend bezig is.

*Tabel 1: Adviezen COGEM onderverdeeld per categorie vergunningaanvraag*

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Ingeperkt Gebruik	33	26	14	19	29	25	21	19	21	20
Introductie in het Milieu	12	9	15	7	9	7	12	3	11	11
Markttoelating	1	10	7	12	8	25	24	19	16	18
Algemeen	4	6	6	9	12	7	7	12	9	15
<b>Totaal</b>	<b>50</b>	<b>51</b>	<b>42</b>	<b>47</b>	<b>58</b>	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>53</b>	<b>57</b>	<b>64</b>

#### *Genomics als aanjager*

De opkomst van het 'genomics' onderzoek heeft een enorme impuls gegeven aan de 'life sciences'. In het verleden werd er gebruik gemaakt van een beperkt aantal modelorganismen in de biologie. De keuze voor die organismen was deels historisch bepaald. Met het beschikbaar komen van de



genoomsequenties van talloze organismen, en de nieuw verworven inzichten over verwantschap tussen organismen, kennis over genomische processen en de functionele gen-analyse, is het mogelijk geworden om nieuwe modelorganismen in te zetten die beter geëigend zijn om specifieke onderzoeksvragen te onderzoeken dan de klassieke modelorganismen. Die toename van modelorganismen is deels terug te zien de adviesvragen aan de COGEM voor de risicobeoordeling van organismen, waarvoor nooit eerder een ggo-vergunning is aangevraagd.

Naast het feit dat er met 'nieuwe' organismen wordt gewerkt, heeft het genomicsonderzoek er ook toe geleid dat het aantal 'beschikbare' genen voor genetische modificatie enorm uitgebreid is. Hierdoor kunnen meerdere eigenschappen of genen in een organisme ingebouwd worden of zelfs complete metabolische routes ('metabolic pathways').

De verworven inzichten in de functie en samenspel tussen genen en hun genproducten heeft het ook mogelijk gemaakt om veel gericht in te grijpen in de biologische eigenschappen van een organisme. Bij het genterapie-onderzoek worden bijvoorbeeld gg-virussen ontwikkeld die wel kankercellen infecteren en daardoor vernietigen, maar de andere gezonde lichaamscellen niet infecteren (zie § 4.1).

### *2.1 Commerciële activiteiten*

De meeste vergunningen worden aangevraagd door universiteiten, universitaire instellingen of onderzoeksinstituten. Een groot deel van deze activiteiten is gericht op fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast wordt door deze instellingen ook gewerkt aan het ontwikkelen van (commerciële) toepassingen zoals gewassen, medicijnen, vaccins en detectiemethoden. Bedrijven hebben de laatste vier jaar tussen de 20 en 30% van alle nieuwe aanvragen ingediend. Het aantal wijzigingen op bestaande vergunningen van bedrijven is lager. In 2011 waren 15% van de ingediende wijzigingsverzoeken afkomstig van bedrijven. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat vergunningen voor productontwikkelingen minder generiek van aard zijn, waardoor wijzigingen op bestaande vergunningen minder goed mogelijk zijn, of dat het merendeel van de bedrijven relatief kort actief is, waardoor ze over weinig bestaande vergunningen beschikken waarop wijzigingen ingediend kunnen worden.

### *Grootschalige productie*

Het aantal afgegeven vergunningen voor grootschalige productie in procesinstallaties schommelt de afgelopen jaren tussen de nul en vijf. Het betrof vooral vergunningen voor de productie van gg-vaccins voor mens en dier. Een beperkt aantal bedrijven houdt zich bezig met grootschalige productie en de bestaande vergunningen lijken een groot deel van hun activiteiten te dekken.

Toenames van het aantal vergunningaanvragen zijn vooral te zien bij nieuwe ontwikkelingen zoals de vraag naar nieuwe vaccins bij de uitbraak van de Mexicaanse of vogelgriep en de opkomst van zogenaamde 'single-use bioreactors' (SUB's). Het gebruik van SUB's, kunststof bioreactoren voor eenmalig gebruik, is in opmars omdat deze economische voordelen bieden boven conventionele stalen reactievaten.

In het afgelopen jaar zijn de eerste vergunningaanvragen ontvangen voor werkzaamheden met gg-algen. Hoewel er nog sprake is van testopstellingen en kleinschalige experimenten, kan de (wereldwijde) belangstelling voor algen om biobrandstof, eiwitten en andere stoffen te produceren in de komende jaren, leiden tot een stijging van het aantal vergunningaanvragen.

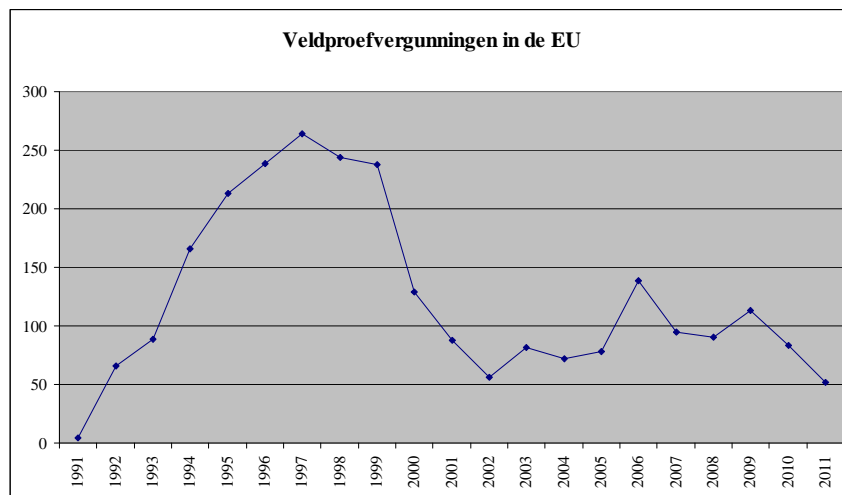
## 2.2 Conclusie

- Veertig jaar na dato is genetische modificatie nog springlevend. Het onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van genetische modificatie neemt elk jaar toe en ook het vernieuwende karakter van het onderzoeksveld in Nederland blijft gehandhaafd.
- Genetische modificatie wordt zowel toegepast voor fundamenteel als toepassingsgericht onderzoek door zowel universiteiten, onderzoeksinstituten en het bedrijfsleven.

## 3 Landbouw en ggo's: veldproeven, import en teelt

### 3.1 Veldexperimenten met gg-gewassen

Het aantal veldproeven met gg-gewassen in Europa daalt de laatste twee jaar (zie fig. 2). Het grootste aantal veldproeven vond plaats in de beginjaren van de ontwikkeling van gg-gewassen. Nadat in Europa het *de facto* moratorium op toelating van nieuwe gg-gewassen in 1997 van kracht werd, nam het aantal vergunningaanvragen voor veldproeven sterk af. Met de afloop van het moratorium in 2001 leek er een kleine opleving in het aantal veldproeven, maar het niveau van begin jaren negentig werd nooit meer gehaald. De laatste twee jaar is er weer sprake van een afname en bevindt het aantal vergunningen voor veldproeven in Europa zich op het laagste niveau ooit.



Figuur 2: Veldproeven in Europa (Bron: Joint Research Centre; [http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmp\\_browse.aspx](http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmp_browse.aspx))

Meer dan de helft van de veldproeven in de EU in de afgelopen vier jaren betrof gg-mais.<sup>3</sup> Deze proeven worden uitgevoerd door grote bedrijven als Monsanto (20%), Pioneer (19%), Syngenta (16%) en Bayer (7,5%) en vinden vooral in Spanje en Roemenië plaats. De geteste gg-maislijnen worden wereldwijd geteeld. De veldproeven lijken bedoeld als voorbereiding voor aanvragen van teeltvergunningen in Europa.

De daling van het aantal veldproeven in de afgelopen jaren houdt waarschijnlijk verband met het feit dat er sinds de afloop van het *de facto* moratorium weliswaar tal van importdossiers zijn goedgekeurd, maar slechts één teeltvergunning, voor een gg-zetmeelaardappel in 2010. Daarbij hebben diverse EU-lidstaten<sup>b</sup> een moratorium afgekondigd op de teelt van het enige in Europa geteelde gg-gewas, maïslijn MON810. Het enthousiasme van bedrijven om een kostbare teeltvergunning aan te vragen en de daarbij behorende veldproeven uit te voeren, is duidelijk bekoeld, zoals ook blijkt uit de terugtrekking van BASF van de Europese markt.<sup>4</sup> BASF was het enige grote agritechbedrijf dat zich richtte op de ontwikkeling van gg-gewassen voor de Europese markt (zie § 3.2).

Met twaalf vergunningen was BASF (3 %) overigens al een kleine speler op het gebied van ggo-veldproeven in Europa. BASF voert alleen veldproeven met gg-aardappelen uit. BASF heeft aangekondigd de procedures met de gg-zetmeelaardappel Amflora en de nog niet toegelaten gg-zetmeelaardappelen Modena, Fortuna en Amadea door te zetten. Dit betekent dat BASF in de komende jaren waarschijnlijk nog een aantal veldproeven zal uitvoeren.

Uit het wegvallen van BASF als Europese speler en de aard van de gg-gewassen die in veldproeven getest worden, blijkt dat de grote veredelingsbedrijven de Europese markt links laten liggen. Het lijkt daarmee onwaarschijnlijk dat in de nabije toekomst de trend van dalende aantallen veldproeven in de EU zal keren.

### 3.1.2 Nederland

Het aantal afgegeven vergunningen voor veldproeven in Nederland schommelde de laatste jaren rond de twee per jaar. Het daadwerkelijke aantal uitgevoerde veldproeven in Nederland verschilt van de afgegeven vergunningen, omdat veel afgegeven vergunningen voor meerdere jaren gelden, en van sommige afgegeven vergunningen geen gebruik gemaakt wordt. Ook zijn onder sommige vergunningen meerdere locaties voor hetzelfde experiment vergund. Zo werden er in 2011 onder vijf vergunningen op dertien locaties experimenten uitgevoerd, waarbij al deze vergunningen in voorgaande jaren waren afgegeven. Het betrof vier vergunningen voor proeven met gg-aardappelen en één vergunning voor een veldexperiment met gg-appelbomen.

In de afgelopen jaren zijn Nederlandse veldproeven hoofdzakelijk uitgevoerd door AVEBE en Wageningen-UR. AVEBE heeft in april 2011 een samenwerkingsovereenkomst gesloten met BASF, waarbij de door AVEBE ontwikkelde gg-zetmeelaardappel aan BASF werd overgedragen. BASF heeft, zoals gemeld, aangekondigd de lopende vergunningaanvragen, waaronder die van de door AVEBE ontwikkelde gg-aardappel Modena, nog te zullen afronden. Mogelijk moeten hiervoor de komende jaren nog een aantal veldproeven worden uitgevoerd.

In bijna alle gevallen worden de door het ministerie van IenM afgegeven vergunningen voor veldproeven met ggo's aangevochten bij de Raad van State.<sup>5</sup> In de afgelopen jaren zijn afgegeven vergunningen verschillende keren vernietigd door de Raad van State. De grondslag voor de vernietigingen lag in het ontbreken van informatie over de exacte aanduiding van de veldproeflocatie in de vergunningstekst. Om veldproefvernielingen door actievoerders tegen te gaan, zijn vergunningen afgegeven waarin de exacte locatie niet was aangegeven. De Raad van State heeft naar aanleiding van

---

<sup>b</sup> Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Luxemburg en Oostenrijk

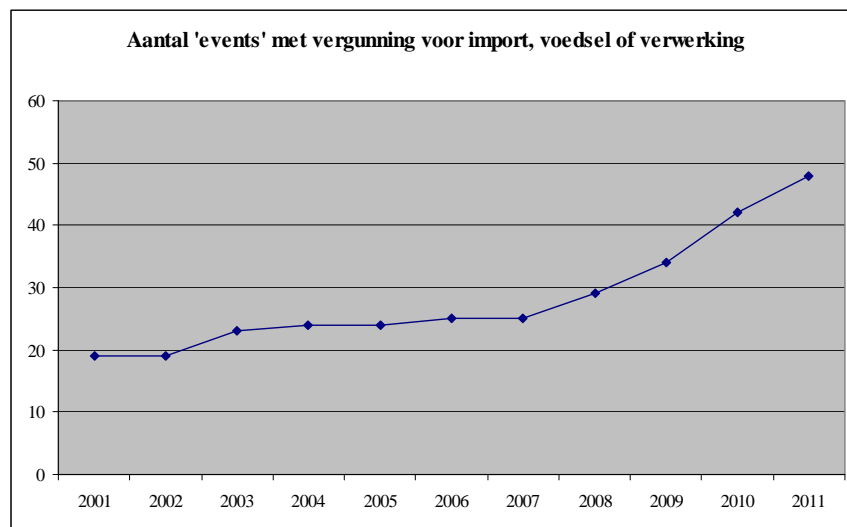
een uitspraak van het Europese hof geoordeeld dat bij een categorie 1 veldproef<sup>c</sup> het recht van het publiek op (milieu-)informatie niet geschonden mag worden en de exacte locatie bekend moet zijn. Bij de vernietiging van vergunningen heeft de risicobeoordeling zoals uitgevoerd door de COGEM en Bureau GGO geen rol gespeeld. De Raad van State zaken hebben derhalve geen consequenties voor de taakuitvoering en werklust van de COGEM. Wel leggen ze een aanzienlijk beslag op tijd en de middelen van het ministerie.

### 3.2 Markttoelatingen

Vergunningen voor commerciële activiteiten met ggo's, zoals import en teelt van gg-gewassen of verkoop van gg-medicijnen, worden afgegeven via gecentraliseerde Europese procedures en gelden voor de gehele EU. De toelatingsprocedure voor gg-gewassen en gg-voedsel wordt gecoördineerd door de 'European Food Safety Authority' (EFSA). In deze procedure hebben de lidstaten de gelegenheid om commentaar in te dienen, waarbij nationale adviesorganen, zoals de COGEM, op verzoek van hun regeringen risicoanalyses uitvoeren. Het besluit over toekenning van een vergunning wordt door de lidstaten of bij het staken van de stemmen door de Europese Commissie genomen.

#### 3.2.1 Import van gg-gewassen

Sinds de afloop van het *de facto* moratorium is er een gestage groei in het aantal afgegeven vergunningen voor 'import, verwerking, voedsel en veevoederdoeleinden'. Op dit moment zijn er voor 49 zogenaamde 'events' (gg-planten) importvergunningen van kracht. Het aantal vergunde gg-gewassen is daarmee bijna gelijk aan het aantal veldproeven dat in 2011 in de hele EU werd uitgevoerd. Importvergunningen worden niet alleen aangevraagd omdat het veredelingsbedrijf verwacht dat er



Figuur 3: Cumulatief aantal gg-gewassen toegelaten in de EU voor import en verwerking (bron EFSA)

<sup>c</sup> Bij veldproeven met gg-gewassen worden op basis van het 'stap-voor-stap' principe drie categorieën onderscheiden. Wanneer weinig kennis beschikbaar is over de ingebrachte genen, worden alleen kleinschalige werkzaamheden toegelaten (categorie 1) waarbij eventuele nadelige effecten ingeperkt moeten worden. Voor grootschalige veldproeven met minder of geen inperkende voorschriften (categorie 2 of 3) is meer kennis van de ingebrachte genen en het ggo vereist.

gerichte export vanuit de producerende landen naar de EU zal plaatsvinden, maar ook om vermengingsproblemen te voorkomen. Indien een gg-gewas niet is toegelaten tot de EU geldt een nultolerantie voor aanwezigheid in voedsel en een 0,5% drempel voor veevoeder. Indien een (bulk)partij met graan, soja of een andere 'commodity' een vermenging met een niet toegelaten gg-product bevat die deze waarden overschrijdt, moet de betreffende partij teruggestuurd, vernietigd of uit de handel gehaald worden.

Op dit moment<sup>d</sup> zijn er ca. vijftig vergunningaanvragen voor import, verwerking en voedseldoeleinden in de EU in behandeling. Sommige van deze dossiers zitten al verschillende jaren in de procedure. In de komende jaren zal het aantal importvergunningaanvragen verder stijgen. Het areaal gg-gewassen neemt wereldwijd nog altijd toe.<sup>6</sup> Ook blijven er nieuwe gg-gewassen ontwikkeld worden.<sup>7</sup> De huidige gg-gewassen zijn vooral koolzaad-, maïs-, katoen- en sojavariëteiten, waarin herbicidentolerantie en insectenresistentie is ingebouwd. Dit lijkt zich echter te verbreden naar andere gewassen en andere eigenschappen. Maïslijnen met verhoogde droogtetolerantie en ingebouwde enzymen voor bio-brandstofproductie zijn al geïntroduceerd. In de VS worden gg-suikerbieten en gg-alfalfa verbouwd. Ook is gg-rijst in VS toegelaten, hoewel dit nog nauwelijks verbouwd wordt. Verschillende bedrijven en instellingen werken aan gg-tarwe.<sup>8,9,10</sup> Eerdere pogingen om herbicidentolerante gg-tarwe in de VS op de markt te brengen mislukten mede vanwege de angst afzetmarkten te verliezen.<sup>11</sup> De belangstelling van Amerikaanse boeren lijkt echter groeiende, vooral voor droogtetolerante en fusarium-resistente gg-tarwe.<sup>12</sup> Fusarium is een voor de plant ziekteverwekkende schimmel die een ernstige bedreiging vormt voor de voedselveiligheid vanwege de productie van mycotoxines. Daarnaast wordt dit jaar in Engeland een veldproef uitgevoerd met een gg-tarwe die bladluizen 'afstoot'. Uit een analyse in 2009 van wereldwijd uitgevoerde veldproeven en patentaanvragen blijkt dat aan tal van andere gewassen gewerkt wordt met als voornaamste eigenschappen: ziekteresistentie (insecten, virussen, bacteriën, schimmels en nematoden), verhoogde opbrengst, stresstolerantie, of een verbeterde productkwaliteit.<sup>13</sup> Deze ingebrachte eigenschappen zijn zowel vanuit wetenschappelijk opzicht als uit milieurisicoafwegingen complexer dan de huidige eigenschappen, omdat meerdere genen betrokken zijn of het werkingsmechanisme ingrijpt in het metabolisme van de plant. Verder worden er allerlei bestaande gg-lijnen op conventionele wijze met elkaar gekruist (soms afkomstig van verschillende veredelingsbedrijven), waardoor nieuwe gg-gewassen ontstaan met gestapelde eigenschappen. Dit alles betekent dat het aantal aanvragen voor importvergunningen in de EU in de toekomst toe zal nemen.

### *3.2.2 Teelt van gg-gewassen*

Sinds 2001 is in Europa slechts één vergunning afgeven voor teelt van een gg-gewas. De toelatingsprocedure voor deze gg-zetmeelaardappel, Amflora, heeft dertien jaar geduurd. Er lopen op dit moment<sup>d</sup> nog negen andere vergunningaanvragen, waarvan de eerste in 2005 is ingediend. De moeizame en langzame vergunningsprocedure voor teelttoelatingen vindt onder meer zijn oorsprong in de publieke en politieke weerstand in veel EU landen tegen genetische modificatie in de landbouw. Sommige lidstaten blijven bezwaren inbrengen op specifieke dossiers, en teeltdossiers worden niet in stemming gebracht in de Europese ministerraad.

---

<sup>d</sup> Gegevens: augustus 2012

Zoals eerder vermeld heeft onlangs het laatste grote bedrijf, BASF, dat werkte aan gg-gewassen voor de Europese markt, de handdoek in de ring gegooid en besloten de ggo-activiteiten naar de VS<sup>4</sup> en Australië<sup>14</sup> te verplaatsen en zich alleen nog te richten op landen buiten Europa. BASF zegt niet te verwachten dat het klimaat in Europa over gg-gewassen binnen afzienbare tijd zal omslaan, gezien het brede front van tegenstanders in politiek en maatschappij.<sup>15</sup> Verder wijst BASF er op dat de zogenaamde ‘honing-uitspraak’ van het Europese hof<sup>16</sup> de teelt van gg-gewassen aanzienlijk bemoeilijkt. Wanneer honing stuifmeel van toegelaten gg-planten bevat, moet dit op het etiket vermeld worden (bij vermenging hoger dan 0,9% in het totale stuifmeel) en honing dat stuifmeel van niet toegelaten gg-planten bevat, mag niet verhandeld worden. Mogelijk heeft ook een rol gespeeld dat BASF de voet dwars is gezet bij pogingen om gg-pootaardappelen te vermeerderen in Nederland. De pootgoedhandelshuizen Agrico en HZPC verboden hun boeren om de gg-aardappelen te vermeerderen uit angst afzetgebied kwijt te raken.<sup>17</sup> Verschillende afnemers eisen een ggo-vrij verklaring. BASF voerde zover bekend alleen veldproeven met gg-aardappelen uit in Europa, wat erop wijst dat er geen andere producten in een ver gevorderd stadium in de pijplijn zaten. Echter de impact van de terugtrekking van BASF op het totale biotechveld in de EU moet niet onderschat worden. BASF was de laatste grote multinational die producten voor de Europese markt ontwikkelde. Alleen een beperkt aantal onderzoeksinstituten en universiteiten richten zich nog op Europese gg-gewassen. Deze instellingen zijn echter niet in staat om de hoge kosten<sup>18,19</sup> voor de toelating van een gg-gewas te dragen en zijn daarom afhankelijk van grotere bedrijven om hun gg-gewas naar de markt te brengen.

Zolang het vergunningenproces voor teelttoelatingen stil ligt, zullen bedrijven nauwelijks tot geen nieuwe aanvragen indienen. Er zijn in Spanje in de afgelopen jaren een aantal veldproeven met nog niet in de EU toegelaten gg-maïslijnen uitgevoerd. Dit lijkt erop te wijzen dat toelatingsaanvragen voor deze gg-maïslijnen worden voorbereid, en mogelijk worden deze nog ingediend.

Er ligt een voorstel van de Europese Commissie om teelttoelating een nationale aangelegenheid te maken.<sup>20</sup> De veiligheidsbeoordeling zou hierbij Europees blijven, maar lidstaten zouden de bevoegdheid krijgen om voor het eigen grondgebied de teelt van gg-gewassen uit te sluiten, onder meer op grond van co-existent overwegingen. Het doel van dit voorstel is om de vastgelopen vergunningprocedure los te trekken. Het zou tegenstanders de gelegenheid geven zich te vrijwaren van gg-landbouw, terwijl voorstanders van gg-teelt, zoals Spanje en Tsjechië, nieuwe gg-gewassen kunnen gaan verbouwen. Het voorstel is echter op kritiek van verschillende lidstaten gestuit en een besluit over een compromisvoorstel is nog niet in zicht.

### 3.3 Conclusie

- Het aantal veldproeven met gg-gewassen in de EU zal de komende jaren verder dalen. Bedrijven zullen minder veldproeven uitvoeren en de productontwikkeling in Europa van nieuwe gg-gewassen zal grotendeels stil komen te liggen. Het merendeel van de veldproeven zal in de toekomst door onderzoeksinstellingen aangevraagd worden voor wetenschappelijk onderzoek.
- Ook in Nederland zal het aantal vergunningaanvragen voor veldproeven dalen. Naar verwachting zullen binnen enkele jaren hoofdzakelijk onderzoeksinstellingen verbonden aan Wageningen UR veldproeven uitvoeren voor wetenschappelijke doeleinden.

- De ontwikkeling van en het traject naar vermarkting van specifiek op Europese landbouw toegesneden gg-gewassen is stil komen te liggen.
- In de afgelopen tien jaar is slechts een klein aantal vergunningaanvragen voor de teelt van gg-gewassen in de EU ingediend en dit aantal zal in de komende jaren verder dalen.
- Eventuele teeltvergunningaanvragen zullen gewassen betreffen die voor de internationale markt zijn ontwikkeld.
- Het aantal vergunningaanvragen voor import en verwerking van gg-gewassen zal daarentegen de komende jaren verder stijgen.

#### 4. Medische toepassingen van ggo's

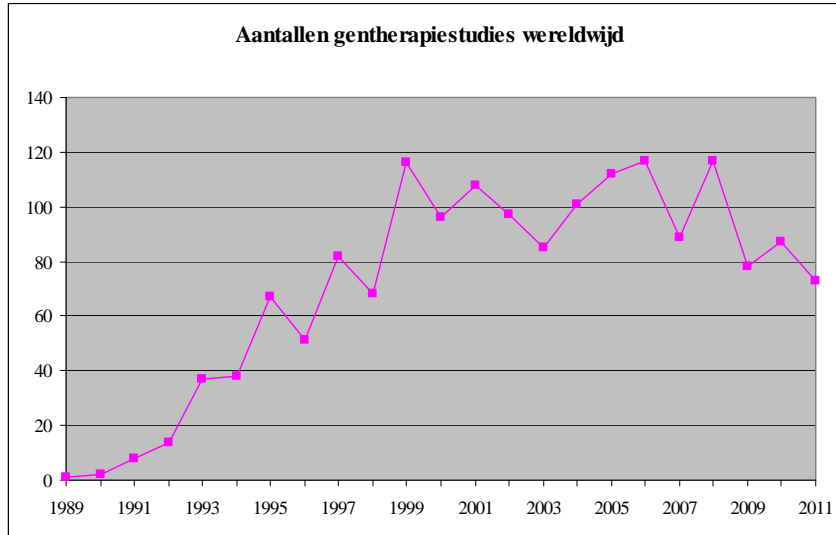
De vergunningenprocedures voor klinische experimenten en markttoelating voor gg-medicijnen zijn grotendeels vergelijkbaar met die voor gg-gewassen. De afgifte van vergunningen voor klinische experimenten met gg-medicijnen of behandelwijzen, zoals genterapie, is een nationale aangelegenheid. De toelating van gg-medicijnen op de markt is een Europese procedure die valt onder de 'European Medicines Agency' (EMA). Bij deze procedure worden lidstaten in de gelegenheid gesteld om commentaar in te dienen, waarbij nationale adviesorganen, zoals de COGEM, op verzoek van hun regeringen risicoanalyses uitvoeren.

##### 4.1 Klinische experimenten: genterapie

Bij genterapie wordt genetisch materiaal (DNA of RNA) in de cellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te behandelen. Hierbij kan gedacht worden aan het inbrengen van een 'gezonde' kopie van een defect gen waardoor erfelijke aandoeningen zoals hemofilie verholpen kunnen worden, of aan het inbrengen van een 'soortvreemd' gen om de gewenste therapeutische effecten teweeg te brengen.

Na aanvankelijk groot optimisme heeft genterapie een aantal tegenslagen gekend, waardoor de belangstelling van bedrijfsleven en onderzoekers wereldwijd terugliep. In 1999 overleed in de VS een patiënt na een genterapiebehandeling door een heftige immunoreactie. Later bleek dat deze patiënt vanwege zijn gezondheidstoestand niet had mogen deelnemen aan de studie. De positieve resultaten die enige jaren later geboekt werden in de behandeling van jonge patiënten met een ernstige immunodeficiëntie (X-SCID) in onder meer Frankrijk, werden overschaduwed door het feit dat vijf van de twintig behandelde patiënten leukemie kregen ten gevolge van de gebruikte virale vector. Vier van hen zijn hiervoor met succes behandeld, maar één patiënt is uiteindelijk overleden. Dit alles heeft ertoe geleid dat het aantal genterapiestudies in de wereld de laatste jaren terugloopt.<sup>21</sup>

Recentelijk hebben verschillende onderzoeksgroepen hoopvolle resultaten gemeld, waardoor de belangstelling voor genterapie bij onderzoekers en artsen weer lijkt toe te nemen. Het betroffen onder andere klinische experimenten voor de behandeling van patiënten met een erfelijke stofwisselingsziekte, hemofilie, Parkinson, AIDS, en erfelijke blindheid.<sup>22,23,24,25</sup>



Figuur 4: Aantal uitgevoerde genterapiestudies wereldwijd (bron: *The Journal of Gene Medicine Clinical Trial site. John Wiley and Sons Ltd*)

Opvallend is dat de meeste (ca. 65 %) klinische genterapiestudies wereldwijd gericht waren op kanker, terwijl nu veelbelovende resultaten bereikt zijn op andere terreinen. Zo waren slechts 1,5% van de in de wereld uitgevoerde studies gericht op oogziekten en 2% op neurologische aandoeningen.

In de meeste genterapiestudies wordt gebruik gemaakt van defectieve virussen als vehikel (vector) om het gewenste gen in de cellen in te brengen. Ook wordt niet-viraal en niet-replicerend DNA gebruikt. Het voordeel van deze vectoren is dat ze zich niet kunnen vermenigvuldigen en uit de patiënt naar derden kunnen verspreiden. Er is echter een groeiende belangstelling voor de inzet van replicerende virussen als behandelingsmethode voor kankers.<sup>26</sup> Meerdere onderzoeksgroepen hebben hiermee veelbelovende resultaten geboekt bij verschillende typen tumoren. Aan de toepassing van replicerende virussen kleven meer risico-overwegingen dan aan het gebruik van niet-replicerende vectoren, omdat ze zich in theorie onder de bevolking zouden kunnen verspreiden. Verder is het de vraag of het gebruik van virussen de publieke acceptatie zal beïnvloeden. Virussen staan in de publieke perceptie gelijk aan uitbraken van ziekten zoals vogelgriep en AIDS. Bij de publieke acceptatie kunnen media als film en boeken een negatieve rol spelen. De ondergang van de mensheid door een 'man-made virus' is bijvoorbeeld een onzinnig maar geliefd Hollywood thema, dat in tal van films voorkomt.

Naar verwachting zal door de opgeleefde belangstelling voor genterapie, het aantal klinische experimenten in de komende jaren weer gaan stijgen, zowel wereldwijd als in Nederland. Het leeuwendeel van de genterapie-experimenten tot nu toe is in de VS uitgevoerd (65%), gevolgd door Europa (28%). China is echter sterk in opmars.<sup>27</sup> Nederland is een relatief kleine speler, met ca. 1,6% van alle wereldwijd uitgevoerde klinische studies.



#### 4.1.2 Nederland

Het aantal afgegeven vergunningen voor genterapie-experimenten in Nederland is nog beperkt, maar lijkt weer te groeien (nul in 2008; twee in 2009, waarvan één wijziging van bestaande vergunning; vier in 2011; en tot op heden twee in 2012). Deze verwachte groei blijkt uit het gestegen aantal vooroverleggen met vergunningaanvragers. In 2011 is zeven keer een vooroverleg gehouden, terwijl dit in eerdere jaren beperkt was tot één à twee keer. Een vooroverleg vindt plaats voordat een vergunningaanvraag officieel wordt ingediend en biedt onderzoekers de mogelijkheid om informeel te overleggen met de instanties die beslissen of adviseren op de aanvraag.<sup>28</sup>

#### 4.2 g-Medicijnen

Het aantal in Europa toegelaten gg-medicijnen (genterapeutica, vaccins) voor mens of dier is nog zeer beperkt. Een overzicht van het aantal aanvragen voor toelating van gg-medicijnen ontbreekt. Alle aspecten van de EMA dossiers en toelatingsprocedures zijn namelijk vertrouwelijk, zelfs het feit dat er een marktaanvraag is gedaan voor een specifiek medicijn of vaccin. Het is de COGEM daarom niet toegestaan om in te gaan op vergunningaanvragen die in de pijplijn zitten of de aard van deze dossiers. De enige openbare informatie die gegeven kan worden, is dat de COGEM in de afgelopen vier jaar drie keer geadviseerd heeft over marktaanvragen voor een humaan genterapeuticum en vijf keer over een gg-vaccin voor dierziekten. In de zes jaar daarvoor heeft de COGEM slechts drie adviezen uitgegeven. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het aantal aanvragen licht groeit.

In China zijn drie genterapeutica toegelaten en ook in Rusland is onlangs een genterapeuticum toegelaten.<sup>27,29</sup> In Europa zijn nog geen genterapeutica toegelaten, maar in juni 2012 heeft de EMA een positief advies afgegeven voor markttoelating van het product Glybera<sup>®</sup> van het Nederlandse bedrijf uniQure.<sup>30</sup> Naar verwachting zal de Europese Commissie de aanbeveling overnemen en haar definitieve goedkeuring geven.

Het aantal wereldwijd toegelaten genterapeutica zal vooralsnog beperkt blijven. Dit blijkt onder meer uit de klinische studies die zijn uitgevoerd. Bij klinisch onderzoek worden vier fasen onderscheiden. In fase I wordt het middel getest op veiligheid op gezonde vrijwilligers. In de daarop volgende fasen wordt de werkzaamheid onderzocht op steeds grotere groepen, waarbij na succesvolle fase III experimenten, registratie van het medicijn aangevraagd kan worden. Fase IV betreft onderzoek naar onverwachte bijwerkingen bij het gebruik van het medicijn.

Van de sinds 1989 wereldwijd 1.786 uitgevoerde genterapie-studies betroffen er slechts 94 fase III (16 gecombineerde fase II/III experimenten en 63 fase III experimenten).<sup>21</sup> Onbekend is hoeveel van deze fase III experimenten succesvol zijn afgesloten.

Met betrekking tot de eerder genoemde hoopvolle resultaten bij klinische genterapie-experimenten (§ 4.1) moet opgemerkt worden dat de ontwikkeling van geneesmiddelen een langdurig traject is. Het duurt dan ook waarschijnlijk nog jaren voordat een toelatingsvergunning voor deze geteste veelbelovende genterapeutica aangevraagd zal worden.

#### 4.2.1 Veterinaire vaccins

De COGEM heeft in de afgelopen vier jaar vijf keer een advies uitgebracht naar aanleiding van vergunningaanvragen voor het op de markt brengen van gg-vaccins voor dierziekten. Door middel van genetische modificatie kunnen vaccins gericht ontwikkeld worden. Uit het totaal van vergunningaanvragen die zowel betrekking hebben op de ontwikkeling van gg-vaccins (onder ingeperkt gebruik), het testen van gg-vaccins in 'veldexperimenten', als de tot nu toe aangevraagde markttoelatingen, kan de conclusie getrokken worden dat het aantal aanvragen voor markttoelating van veterinaire gg-vaccins in de komende jaren zal stijgen.

#### 4.3 Conclusies

- Het aantal klinische genterapie-studies zal de komende jaren weer gaan stijgen.
- In de komende jaren zal een klein aantal genterapeutica als geneesmiddel op de EU markt komen.
- Het aantal marktaanvragen voor genterapeutica zal pas op langere termijn toenemen.
- Het aantal vergunningaanvragen voor markttoelating van gg-vaccins om dierziekten te bestrijden zal toenemen.

## 5 Genetische gemodificeerde dieren

Weinig toepassingen van genetische modificatie zijn in Nederland en Europa zo omstreken als die van genetisch gemodificeerde (gg-)dieren. Begin 2012 heeft de COGEM een signalering<sup>31</sup> opgesteld over de problematiek rond gg-dieren, omdat buiten Europa de eerste gg-dieren of producten daarvan op de markt kunnen verschijnen. In de signalering wordt geconcludeerd dat in Europa de publieke weerstand tegen genetische modificatie bij dieren, op grond van principiële en maatschappelijke bezwaren, er toe heeft geleid dat de ontwikkeling van gg-dieren hier sterk is afgeremd. Dit blijkt ook uit de Nederlandse IG vergunningaanvragen. Experimenten met gg-dieren beperken zich tot medisch onderzoek, waarbij gg-muizen als modelsysteem voor ziekten gebruikt worden.

Buiten Europa is wel verder gewerkt aan de ontwikkeling van gg-dieren, en de eerste producten daarvan beginnen op de markt te komen. De signalering wijst erop dat door de ontwikkelingen in het buitenland Europa in de toekomst geconfronteerd zal worden met (producten van) gg-dieren. Het gaat hierbij overigens niet alleen over genetische modificatie voor voedseloeleinden, zoals gg-zalmen die sneller groeien, maar ook over de inzet van gg-insecten om infectieziekten zoals knokkelkoorts te bestrijden.

In de signalering wordt geconstateerd dat de wet- en regelgeving om de veiligheid van mens en milieu te waarborgen, afdoende is om de ontwikkelingen rond gg-dieren in goede banen te leiden. Echter, onduidelijk is in hoeverre ethische en maatschappelijke overwegingen een rol moeten of kunnen spelen bij de afwegingen over toelating van (producten van) gg-dieren. Dit vraagt om een politiek besluit, zodat hierover duidelijkheid ontstaat voor burgers, consumenten en bedrijfsleven en om meningsverschillen tussen EU-lidstaten en beoordelingsinstanties in de toekomst te voorkomen.

Op korte termijn zal het aantal vergunningaanvragen in de EU voor gg-dieren en hun producten zeer beperkt blijven. De ontwikkeling van gg-dieren vindt al plaats vanaf eind jaren tachtig van de vorige eeuw. Het traject van de ontwikkeling van een gg-dier tot een marktwaardig product blijkt over het algemeen zeer lang, mede door maatschappelijke weerstand in veel landen. Waarschijnlijk zal onbedoelde vermenging bij import of illegale import, zoals al is opgetreden bij de lichtgevende gg-zebravisjes (*'glofish'*), de komende jaren de grootste uitdaging voor de overheid vormen.

## 6 De EU en daarbuiten

Uit de voorgaande hoofdstukken blijkt dat genetische modificatie zich een vaste positie heeft verworven in zowel het fundamentele als toepassingsgerichte onderzoek, en als onderzoeksveld nog steeds in beweging is. In Nederland wordt door zowel universiteiten, onderzoeksinstituten als het bedrijfsleven onderzoek gedaan waar genetische modificatie een rol bij speelt. Dit geldt echter met name voor onderzoek in laboratoria, er zijn nog weinig ggo's die als product op de markt zijn.

Met betrekking tot de toepassing van genetische modificatie in de landbouw begint zich een steeds duidelijker kloof af te tekenen tussen de EU en belangrijke productielanden als de VS en Zuid-Amerikaanse landen. De meeste landen in Europa wijzen teelt van gg-gewassen af, terwijl landen in andere werelddelen steeds meer, en in de toekomst meer verschillende, gg-gewassen gaan verbouwen. Eind 2010 heeft de COGEM samen met het Rathenau Instituut een verkennende scenariostudie uitgevoerd naar de situatie voor ggo's in de landbouw in Europa.<sup>32</sup> In dit rapport worden langs de twee assen van 'maatschappelijke acceptatie' en 'externe druk', vier scenario's of werelden onderscheiden. Nederland en Europa worden hierin geprojecteerd tegen de achtergrond van een wereld die wel ggo's teelt, net als de huidige situatie. De scenario's beschrijven extremen, en zijn geen toekomstvoorspellingen. Het beeld dat uit de analyse in deze notitie naar voren komt is dat Europa zich begeeft naar de scenario's van 'Europese eigenheid' of 'Dure idealen'. Beide zijn scenario's waarin Europa er voor kiest om ggo's buiten te sluiten. In het eerste scenario kan Europa het zich gemakkelijk veroorloven om ggo's af te wijzen omdat er geen noodzaak of externe druk is om gg-gewassen te verbouwen of te importeren. In het tweede scenario ligt dit anders door stijgende voedseltekorten en prijzen. In hoeverre de situatie zich in de richting van één van deze scenario's ontwikkelt, is nog de vraag, maar uit de scenariostudie bleek dat 'keuzevrijheid' in elk van de scenario's als belangrijkste beleidsvraag naar voren komt.

Duidelijk is dat het aanbod van gg-gewassen en gg-producten buiten Europa groeit en dat steeds meer ggo's in de keten aanwezig zijn, waardoor de kans op (onbedoelde) vermengingen aanwezig is. Het wordt voor overheden steeds lastiger de keuzevrijheid van de consument te waarborgen en daarmee komt de geloofwaardigheid van de overheid - die keuzevrijheid tot hoeksteen van haar beleid heeft verklaard - onder druk te staan.<sup>33</sup>

De rol van Europa en kans op sturing van de ontwikkelingen op het gebied van gg-gewassen is klein. Onderzoek en productontwikkeling vinden nauwelijks meer plaats in Europa. Europa kan hoofdzakelijk invloed uitoefenen als afzetmarkt van landbouwproducten, maar haar belang als afzetmarkt wordt verzwakt door de economische opmars van vooral de Aziatische landen. Zolang deze landen

geen bezwaar hebben tegen het aanbod van gg-gewassen, zal Europa zich moeten schikken en bepaalde gg-gewassen en producten moeten importeren als het ggo-vrije aanbod te beperkt of te duur is.

Het Europese en Nederlandse veredelingsbedrijfsleven houdt zich niet bezig met genetische modificatie. De overdracht door de AVEBE van haar activiteiten met gg-zetmeelaardappelen aan BASF en het besluit in januari 2012 van BASF haar biotechnologie activiteiten terug te trekken uit Europa versterken deze trend. Daarbij richt de Nederlandse veredelingssector zich hoofdzakelijk op groenten en bloemen, gebieden waarin genetische modificatie nog nauwelijks een rol speelt. In deze sectoren is het lastig om de hoge kosten terug te verdienen die met name gemoeid zijn met het verkrijgen van een vergunning voor markttoelating van een gg-gewas. Voor de Nederlandse veredelingssector lijkt de discussie over toelating, maatschappelijke acceptatie, risico's en economische en maatschappelijke voor- en nadelen van gg-gewassen daarmee weinig relevant meer. Daarentegen zijn er zeer grote economische belangen verbonden aan de discussie of moderne biotechnologische verdelingsmethoden wel of niet onder de EU ggo-regelgeving vallen.<sup>34,35</sup> Indien bepaalde verdelingsstechnieken binnen Europa wel maar buiten Europa niet onder ggo-regelgeving vallen, brengt dat grote concurrentienadelen met zich mee. Vooral omdat de uiteindelijke gewassen niet herkenbaar zijn als product van een dergelijke techniek.

Bij de bovenstaande ontwikkelingen moeten de volgende kanttekeningen gemaakt worden. Enkele EU-lidstaten, met name Spanje en Tsjechië, staan wel positief tegenover de teelt van gg-gewassen. Indien binnen de EU een oplossing gevonden wordt om de impasse rond de besluitvorming over gg-gewassen te doorbreken, zal het areaal gg-gewassen in deze landen sterk uitbreiden. Het voorstel<sup>20</sup> om teelttoelating van gg-gewassen een nationale aangelegenheid te maken, zou mogelijk zo'n doorbraak kunnen betekenen (zie § 3.2.2). Verder vindt er al jaren een schaalvergroting plaats binnen de zaaigoedmarkt. Dit heeft ertoe geleid dat bijna alle veredelingsbedrijven deel uit maken van grote multinationals.<sup>36</sup> De meeste van deze multinationals zijn buiten Europa betrokken bij de ontwikkeling van gg-gewassen.

De toepassing van genetische modificatie in de medische en veterinaire sector vindt langzaam zijn weg naar producten. Als onderzoeksmiddel was genetische modificatie al niet meer weg te denken. Maar de afgelopen jaren zijn meer en meer gg-vaccins ontwikkeld en genterapie lijkt voor een doorbraak te staan. Hoewel de maatschappelijke acceptatie van genetische modificatie in medische toepassingen hoog lijkt, worden er sinds enkele jaren in Nederland bezwaren ingediend tegen het afgeven van vergunningen voor veterinaire en klinische experimenten. Tot op heden lijkt dit geen rem te vormen voor de ontwikkelingen op dit terrein.

Het zwaartepunt van de ontwikkelingen rond genterapie ligt in de VS. Dit is echter niet specifiek voor genterapie, maar speelt bij de meeste medische ontwikkelingen. Europa en Nederland spelen desondanks een significante rol bij de ontwikkeling van genterapie, zoals ook blijkt uit de resultaten van Nederlandse onderzoeksgroepen en bedrijfsleven.<sup>30,37,38</sup>

## 7 Consequenties voor de vergunningverlening en risicobeoordeling

Uit de analyse in de vorige hoofdstukken komt naar voren dat genetische modificatie niet meer weg te denken is in de 'life sciences'. Het onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van genetische modificatie floreert en groeit nog steeds. Hierbij is niet alleen sprake van een toename van het aantal activiteiten, maar ook van innovatie in het werkveld.

Ten aanzien van praktische toepassingen of productontwikkeling waarbij ggo's een rol spelen, zijn er binnen Europa en Nederland een aantal ontwikkelingen te signaleren. Terwijl er sprake lijkt van stilstand rond de teelt van gg-gewassen en ook het aantal veldproeven met gg-gewassen blijft dalen, zal Europa geconfronteerd worden met een toename van het aantal vergunningaanvragen voor import van gg-gewassen. Verder zal naar verwachting het aantal klinische genterapie-experimenten in de nabije toekomst sterk groeien en is op de iets langere termijn een toename van het aantal vergunningaanvragen voor de toelating van gg-medicijnen en gg-vaccins te verwachten. In het algemeen kan gezegd worden dat gezien de inspanningen van bedrijven op dit gebied, het aantal vergunningaanvragen voor de vermarkting van ggo's of de inzet van productiemethoden waarbij ggo's een rol spelen op termijn zal stijgen.

Het belangrijkste voor de COGEM, en andere risicobeoordelaars, van de in de voorgaande hoofdstukken geschetste ontwikkelingen zijn de toegenomen technische mogelijkheden. Hierdoor wordt de risicobeoordeling steeds complexer. Steeds vaker worden meerdere eigenschappen gestapeld in één organisme, of worden nog niet eerder toegepaste eigenschappen ingebouwd. De huidige gg-gewassen zijn bijvoorbeeld bijna allemaal insectenresistent of tolerant voor een herbicide, maar de komende generatie gg-gewassen hebben bijvoorbeeld een verhoogde zout- of droogtetolerantie. De theoretische ecologische implicaties van een dergelijke stresstolerantie zijn aanzienlijk moeilijker te beoordelen dan van insectenresistentie of herbicidentolerantie.

Onderzoekers zijn steeds beter in staat om veranderingen in organismen aan te brengen waardoor de biologische karakteristieken wijzigen. Interacties tussen verschillende organismen of hun omgeving kunnen hierdoor beter bestudeerd worden. Het schept grote mogelijkheden om bijvoorbeeld infectieziekten te bestuderen en nieuwe behandelmethoden te ontwikkelen, maar bemoeilijkt ook de risicobeoordeling. Het is bijvoorbeeld niet langer een theoretisch scenario dat onderzoekers onderzoeken welke factoren bepalend zijn voor de overdracht van een virus of pathogeen micro-organisme door een insect naar de mens en daarbij zowel het insect als het pathogeen genetisch modificeren. En dat het gg-pathogeen daarbij overgedragen wordt naar een gg-dier, zoals een muis, dat vatbaar gemaakt is voor het pathogeen om als modelsysteem voor de mens te dienen. In een dergelijk geval is er sprake van een (mogelijke) interactie tussen drie ggo's, waarmee in de risicobeoordeling rekening gehouden moet worden. Dit zijn veel complexere vragen dan die in het verleden speelden.

Concluderend kan gesteld worden dat de moeilijkheidsgraad van de risicobeoordeling in de toekomst zal toenemen, terwijl het aantal casussen niet zal dalen. Zowel de vergunningverlenende instanties als de COGEM zullen zich moeten bezinnen welke maatregelen genomen kunnen worden om eventuele toekomstige vertragingen in het vergunningverleningsproces te voorkomen, zonder dat daarbij de kwaliteit van de risicobeoordeling en de waarborging van de veiligheid in het geding komt.

De voorgenomen herziening van het Besluit ggo, waarbij voor de laagste categorie risicogroep van werkzaamheden volstaan kan worden met een kennisgeving, is in dit kader een stap in de goede richting voor de vergunningverlenende instanties. Door een snellere afhandeling van deze meer routinematige zaken met laag risico, kan tijd en capaciteit vrijgemaakt worden voor de meer ingewikkelde vergunningaanvragen.

Voor de COGEM, maar ook voor een instantie als Bureau GGO, is het van belang om in de toekomst proactief kennis te kunnen verzamelen, teneinde tijdig te kunnen beschikken over voldoende gegevens voor een gedegen afweging. Hierbij is zowel de mogelijkheid om kleinschalig onderzoek gericht op specifieke detailvragen te kunnen laten uitvoeren, als ook grootschalig, meerjarig onderzoek zoals het aflopende ERGO programma<sup>°</sup>, van groot belang om voor de risicoanalyse funeste kennislacunes in de komende jaren te kunnen vermijden.

---

<sup>°</sup> Onderzoeksprogramma van de (toenmalige) ministeries VROM, EZ, LNV en OCW, uitgevoerd door NWO-ALW: Ecologie rond genetisch gemodificeerde organismen (ERGO). Looptijd 2006-2012. Budget 10 miljoen euro, gefinancierd uit FES-middelen ([http://www.nwo.nl/nwohome.nsf/pages/NWOA\\_6JNP94](http://www.nwo.nl/nwohome.nsf/pages/NWOA_6JNP94))

## Referenties

---

1. Jackson DA *et al.* (1972). Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. *Proc Natl Acad Sci* 69: 2904-2909
2. Cohen SN *et al.* (1973). Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 70: 3240-3244
3. Joint Research Centre. Deliberate release and placing on the EU market of GMOs - GMO Register. [http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmp\\_browse.aspx](http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/gmp_browse.aspx)
4. BASF persbericht. 16-01-2012. BASF to concentrate plant biotechnology activities on main markets in North and South America. <http://www.basf.com/group/pressrelease/P-12-109>
5. Somsen H (2010). Introductie van genetisch gemodificeerde organismen: Analyse van de rechtspraak van de Afdeling bestuursrecht van de Raad van State. <http://www.cogem.net/index.cfm/nl/publicaties/publicatie/introductie-van-genetisch-gemodificeerde-organismen-analyse-van-de-rechtspraak-van-de-afdeling-bestuursrecht-van-de-raad-van-state>
6. James C (2011). Global status of commercialized Biotech/GM crops: 2011. ISAAA Brief No. 43 ISAAA, Ithaca NY, USA
7. Arundel A & Sawaya D (2009). Trends in the application of biotechnology to agriculture and related natural resources to 2015. *OECD Journal: General papers*, 2009/3: 7-112
8. Reuters (2010). Monsanto sees "right time" for GMO wheat. <http://www.reuters.com/article/2010/11/04/us-monsanto-wheat-gmo-idUSTRE6A34K220101104>
9. European biotechnology news (2012). Bayer expands in Down Under. <http://www.eurobiotechnews.eu/news/news/2012-03/bayer-expands-in-down-under.html>
10. CSIRO, 16 februari 2012. GM wheat and barley trial - DIR099. <http://www.csiro.au/en/Outcomes/Food-and-Agriculture/GM-wheat-barley-DIR099.aspx>
11. Fox JL (2009). Whatever happened to GM wheat? *Nature Biotechnology* 27 (11): 974-976
12. The National Association of Wheat Growers. <http://www.wheatworld.org/issues/biotech/>
13. Arundel A & Sawaya D (2009). Trends in the application of biotechnology to agriculture and related natural resources to 2015. *OECD Journal - General Papers*, Volume 2009/3: 7 - 112
14. Bayer expands in Down Under. *European biotechnology news*, 9 augustus 2012. <http://www.eurobiotechnews.eu/news/news/2012-03/bayer-expands-in-down-under.html>
15. BASF gibt grüne Gentechnik in Europa auf. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 17 januari 2012
16. Judgment of the Court (Grand Chamber) of 6 September 2011. Karl Heinz Bablok and Others v Freistaat Bayern. <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=en&num=C-442/09>
17. Voor bescherming afzet geen teelt GMO-aardappel. *Boerderij*, 19 januari 2012. <http://www.boerderij.nl/Akkerbouw/Nieuws/2012/1/Voor-bescherming-afzet-geen-teelt-GMO-gewas-AGD579675W/>
18. Schenkelaars P (2009). Dossierkosten markttoelating genetisch gemodificeerde gewassen in de Verenigde Staten en de Europese Unie. *COGEM onderzoeksrapport CGM 2008-05*
19. Kalaitzandonakes N *et al.* (2007). Compliance costs for regulatory approval of new biotech crops. *Nature Biotechnology* 25: 509-511
20. MEPs back national freedom to ban GM crops. *Euractiv.com*, 13 april 2011 <http://www.euractiv.com/cap/meps-back-national-freedom-ban-gm-crops-news-503996>
21. The Journal of Gene Medicine Clinical Trial site. John Wiley and Sons Ltd. <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>
22. Nathwani AC *et al.* (2011). Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in Hemophilia B. *N Engl J Med* 365: 2357-3365
23. LeWitt PA *et al.* (2011). AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *The Lancet Neurology* 10: 309-319
24. DiGiusto DL *et al.* (2010). RNA-based gene therapy for hiv with lentiviral vector-modified CD34+ cells in patients undergoing transplantation for aids-related lymphoma. *Sci Transl Med* 2: 36-43
25. Bennett J *et al.* (2012). AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med* 4: 120ra15
26. COGEM symposium 'GM Viruses as Medicine: Panacea or Pandora's Box', Amsterdam, 20 januari 2011.

- 
27. Kaptein LCM *et al* (2010). Gene Therapy in China From a Dutch perspective. COGEM onderzoeksrapport CGM 2011-03
  28. Loket Gentherapie. <http://bggo.rivm.nl/Paginas/loket.htm> (juli 2012)
  29. Human Stem Cells Institute. HSCI receives approval to market Neovasculgen - the first russian gene-therapy drug for treatment of peripheral arterial disease. 7 december 2011. <http://eng.hsci.ru/news/press-releases/hsci-receives-approval-to-market-neovasculgen/>
  30. uniQure persbericht 20 juli 2012. First gene therapy in Western world receives positive opinion in Europe from CHMP. <http://www.uniqure.com/news/163/182/First-gene-therapy-in-Western-world-receives-positive-opinion-in-Europe-from-CHMP.html>
  31. COGEM (2012). Genetisch gemodificeerde dieren: gewilde en ongewilde werkelijkheid. Signalering CGM/120111-01
  32. COGEM & Rathenau Instituut (2011). Mondiale Motivatie of Europese Eigenheid? Vier scenario's voor ggo's in de Europese Landbouw. COGEM, Bilthoven
  33. COGEM, Commissie Biotechnologie bij Dieren & Gezondheidsraad (2010). Trendanalyse Biotechnologie 2009. Mondiaal momentum. COGEM, Bilthoven.
  34. COGEM (2006). Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie. Advies en signalering CGM/061024-02
  35. European Commission. Health and Consumers. [http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/index_en.htm)
  36. Schenkelaars JPM *et al.* (2011). Drivers of Consolidation in the Seed Industry and its Consequences for Innovation. COGEM Onderzoeksrapport CGM 2011-01
  37. Goemans NM *et al.* (2011). Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 364: 1513-1522
  38. Schenk-Braat EA *et al.* (2007). Gene therapy in The Netherlands: highlights from the Low Countries. *J Gene Med* 9(10): 895-903