

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw S.A.M. Dijkma
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 30 juni 2016
KENMERK CGM/160630-03
ONDERWERP Aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport 'Updated GMO Containment Risk Evaluation Of Single-Use Bioreactors'


Geachte mevrouw Dijkma,

Met enige regelmaat adviseert de COGEM over vergunningaanvragen voor de grootschalige kweek van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in een bioreactor voor eenmalig gebruik. Deze zogenaamde Single-Use Bioreactors (SUB's) bestaan uit een kunststof bioreactorzak die wordt opgehangen in een roestvrijstalen omhulsel. Bij haar beoordeling van de milieurisico's baseert de COGEM zich mede op de bevindingen uit een onderzoeksrapport uit 2010.¹ In dit rapport zijn verschillende aandachtspunten bij het gebruik van SUB's geïdentificeerd, waaronder de kans op lekkage van de bioreactorzakken.

In de afgelopen zes jaar is er meer ervaring opgedaan met de productie en het gebruik van SUB's. De COGEM heeft daarom laten onderzoeken wat de praktijkervaringen met het gebruik van SUB's zijn. Eén van de vragen die hierbij centraal stond, is hoe vaak er lekkages optreden. Het onderzoek is uitgevoerd door Xendo, een adviesbureau op het gebied van productontwikkeling, fabricage, *compliance*, validatie, *regulatory affairs* en *engineering* binnen de Life Sciences. Het onderzoek bestond uit een literatuurstudie, een workshop met eindgebruikers en interviews met producenten.

Hierbij bied ik u het resulterende rapport getiteld '[Updated GMO Containment Risk Evaluation Of Single-Use Bioreactors](#)' aan. Uit het rapport blijkt dat de SUB technologie zich de laatste zes jaar sterk heeft ontwikkeld. In alle fasen van de levenscyclus van de SUB,

¹ Xendo Bioprocessing (2010). GMO containment risks evaluation of Single-Use Bioreactors.



van de productie tot aan de ontmanteling na gebruik, worden maatregelen genomen om de kans op lekkages en verspreiding van ggo's zoveel mogelijk te minimaliseren. Volgens de onderzoekers zal vrijwel elk defect dat tot een lekkage leidt al voor de daadwerkelijke kweek worden vastgesteld, waarna het proces zal worden beëindigd. Volgens de in het onderzoek geïnterviewde producenten en gebruikers zijn lekkages, die tot een risico kunnen leiden, een zeldzaamheid.

Hieronder worden de belangrijkste factoren die bijdragen tot het minimaliseren van de risico's tijdens de levenscyclus van de SUB uiteengezet.

Productie en transport


De bioreactorzakken worden volgens gevalideerde methoden geproduceerd en alle bij dit onderzoek betrokken producenten voeren na de productie een visuele inspectie uit voor de detectie van mogelijke afwijkingen en lekkages. Niet iedere producent blijkt een integriteitstest uit te voeren. Ook kan de testmethode tussen producenten verschillen. Eén van de producenten voert bijvoorbeeld een druktest uit waarbij de lege bioreactorzak wordt opgeblazen om te zien of er drukverval optreedt in de tijd. Dit kan wijzen op een lekkage. Andere producenten testen alleen het kunststofmateriaal waaruit de zak is opgebouwd (de film). Volgens de in het onderzoek geïnterviewden is het aantal afgekeurde bioreactorzakken de laatste jaren afgenomen.

De SUB's worden in speciale verpakkingen getransporteerd die zijn geoptimaliseerd om de integriteit van de SUB te waarborgen. Deze verpakkingen zijn gevalideerd volgens internationale standaarden en speciaal ontwikkeld om verschillende klimatologische omstandigheden te doorstaan. Daarnaast zijn de verpakkingen speciaal ontworpen zodat er geen scherpe objecten gebruikt hoeven te worden om de verpakking te openen. Door al deze maatregelen is het aantal beschadigde SUB's afgenomen.

Installatie en gebruik

De kans op het beschadigen van de bioreactorzak is het grootst tijdens de installatie. Hierbij worden verschillende handelingen verricht die de kans op lekkages vergroten, zoals het opblazen van de zak, het aanbrengen van de verschillende aansluitingen en het toevoegen van kweekmedium. Ook tijdens het gebruik blijft een zeker risico op beschadigingen aanwezig. Bijvoorbeeld wanneer het controlesysteem dat de temperatuur en de druk in de SUB reguleert defect gaat of tijdens bepaalde handelingen, zoals het nemen van monsters.

De producenten hebben de afgelopen jaren veel kennis en ervaring opgedaan hoe hun SUB het beste geïnstalleerd kan worden. Deze kennis wordt volgens de onderzoekers actief gedeeld met de eindgebruikers door middel van trainingen en assistentie ter plaatse. Daarnaast zijn er verschillende technische verbeteringen doorgevoerd om de installatie van de SUB te vergemakkelijken, zoals speciale liftmechanismen, robuustere aansluitingen en inklapbare roerpeddels. Ook zijn de controlesystemen die overdruk of een te hoge temperatuur in de zak tijdens het gebruik moeten voorkomen, verbeterd.



Volgens de onderzoekers voeren sommige eindgebruikers voorafgaand aan de werkzaamheden een druktest uit op de zak. Dit is echter geen gangbare praktijk. Eén van de redenen die wordt aangevoerd om dit niet te doen, is dat een druktest niet accuraat is voor grotere SUB's. Het kleinst detecteerbare gaatje bij SUB's van 200 liter is ongeveer 100 µm groot terwijl dit voor SUB's van boven de 2000 liter ongeveer 600µm is. Een druktest zal niet in alle gevallen leiden tot de detectie van een minimale kritische beschadiging. Ook is het niet mogelijk om te zien of er één of meerdere defecten zijn. Een andere reden die wordt genoemd, is dat de zak tijdens het opblazen beschadigd kan raken door het metalen omhulsel waarin de bioreactor wordt geplaatst. Lekkages worden in principe opgemerkt als de SUB wordt gevuld met kweekmedium.

SUB's worden gebruikt voor tal van toepassingen, waaronder de productie van antistoffen en de kweek van micro-organismen, zoals bacteriën en virussen. Uit het rapport blijkt dat kleine lekkages (*pinholes*) in de ruimte boven het vloeistofniveau over het hoofd kunnen worden gezien. Dit is een belangrijke observatie, omdat sommige virussen gezien hun geringe afmetingen zich mogelijk via aerosolen via deze *pinholes* kunnen verspreiden. De onderzoekers raden daarom aan om bij werkzaamheden met virussen die zich via de lucht kunnen verspreiden, strikte werkvoorschriften in acht te nemen om de werknemers te beschermen en om verdere verspreiding te voorkomen.

Na afloop van de werkzaamheden moet de inhoud van de SUB volgens gevalideerde methoden worden geïnactiveerd en moet de SUB volgens gevalideerde methoden worden gedecontamineerd.

Conclusies

De COGEM concludeert dat de SUB-technologie zich de afgelopen jaren sterk ontwikkeld heeft. Producenten en gebruikers melden dat het aantal afgekeurde en beschadigde zakken in de afgelopen jaren is afgenomen. Ook wordt gemeld dat er verschillende verbeteringen zijn doorgevoerd die ervoor moeten zorgen dat de integriteit van de bioreactorzak tijdens de installatie niet negatief beïnvloed wordt. Omdat veel handelingen met een SUB mensenwerk is, is training van het personeel cruciaal. Uit het rapport blijkt dat zowel producenten als eindgebruikers speciale trainingsprogramma's ontwikkelen voor de opleiding van het personeel.

In de literatuur worden veel verschillende soorten integriteitstesten genoemd. In de praktijk wordt door gebruikers in bijna alle gevallen een *medium hold test* gedaan om de integriteit van de bioreactorzak voorafgaand aan de werkzaamheden te testen. Slechts in sporadische gevallen wordt een druktest uitgevoerd, vanwege de nadelen die hieraan kleven. De COGEM adviseert daarom, in lijn met haar eerdere adviezen over SUB's, een *medium hold test* uit te voeren, door het systeem voorafgaand aan het kweekproces met medium te vullen en onder de maximaal toelaatbare druk overnacht te testen waarbij zoveel mogelijk leidingen en sensoren zijn aangesloten en de roerpeddel in werking is gezet. Deze integriteitstest moet bij voorkeur worden uitgevoerd met het kweekvolume waarmee de productie wordt uitgevoerd. Op deze manier kunnen kleine druppeltjes die op minieme lekkages duiden beter worden opgespoord.



Een nadeel van deze integriteitstest is dat mogelijke *pinholes* boven het vloeistofoppervlak niet opgemerkt zullen worden. Theoretisch gezien kunnen er ook tijdens de kweekactiviteiten *pinholes* ontstaan die niet opgemerkt zullen worden. Dit zou tot de verspreiding van ggo's via aerosolen kunnen leiden. De COGEM merkt op dat de grootschalige kweek van ggo's standaard op MI-III niveau moeten plaatsvinden. Dit betekent dat er naast de SUB een tweede lijn van inperking aanwezig is, waardoor de verspreiding van ggo's buiten de faciliteit zelfs in het geval van *pinhole defects*, wordt geminimaliseerd. Gebruikers van SUB's moeten echter wel rekening houden met de mogelijke risico's voor het personeel dat de SUB hanteert.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM