

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

**DATUM** 4 november 2016  
**KENMERK** CGM/161104-03  
**ONDERWERP** Advies Voorgenomen wijziging van Regeling ggo inzake kennisgeving- en vergunning-plichtige activiteiten

Geachte mevrouw Dijkma,


De COGEM heeft u afgelopen jaren meerdere malen geadviseerd bij de herziening van het Besluit ggo en de Regeling ggo.<sup>1,2,3</sup> Dit heeft er mede toe geleid dat alle activiteiten op inperkingsniveau I en een groot deel van de activiteiten op inperkingsniveau II tegenwoordig via een kennisgeving aan uw ministerie gemeld kunnen worden. Aangezien dit het merendeel van de activiteiten met ggo's in laboratoria betreft en voor deze werkzaamheden voorheen een vergunning noodzakelijk was, was deze wijziging bedoeld om de administratieve lastendruk te verminderen.

Voor een beperkt aantal gevallen achtte de COGEM de inschaling van werkzaamheden in inperkingsniveau II evenwel niet eenduidig. Derhalve heeft zij geadviseerd om in deze complexe gevallen het vergunningverleningsregime te handhaven. Dit heeft ertoe geleid dat er voor inperkingsniveau II twee verschillende procedures zijn, namelijk ML-II-v voor de handelingen die vergunningplichtig zijn en ML-II-k voor de handelingen die via een kennisgeving gemeld mogen worden.

De vergunningverleningsprocedure op inperkingsniveau II is o.a. van toepassing op werkzaamheden met chimere virussen waarbij de combinatie van gastheercel en virale vector biologisch niet ingeperkt is. In de Regeling ggo 2013 is de inschaling van deze werkzaamheden ondergebracht in inschalingsartikel 5.4.3 van Bijlage 5. Het onderscheid tussen ML-II-v en ML-II-k berust op een verschil in de gastheer van het donor- en acceptorvirus. De inschaling is hierbij afhankelijk van het feit of het donor- en acceptorvirus een

---

1. COGEM (2008). Voorstellen voor de-regulering Besluit ggo COGEM advies CGM/080923-01  
2. COGEM (2008). Aanvullend advies de-regulerings voorstellen. COGEM advies CGM/081107-01  
3. COGEM (2011). Reactie op Ontwerpbesluit ggo milieubeheer 2012. COGEM advies CGM/111123-01



humaan pathogeen, een strikt dierpathogeen of een plantpathogeen is. Daarnaast is het mogelijke effect van de donorsequentie op de virulentie, gastheerbereik en pathogeniteit van het acceptorvirus van belang.


Sinds de invoering van het Besluit ggo 2013 en de Regeling ggo 2013 is een aantal knelpunten bij de uitvoering van deze regelgeving aan het licht gekomen. Een van de knelpunten betreft het onderscheid op inperkingsniveau II tussen vergunningplichtige en kennisgevingplichtige werkzaamheden. Om het werkveld meer duidelijkheid te bieden over het huidige onderscheid tussen ML-II-v en ML-II-k activiteiten heeft uw ministerie een voorstel tot wijziging voorbereid. In dit voorstel wordt het onderscheid tussen chimere van humaan pathogenen, strikt dierpathogenen en/of plantpathogenen verlaten en vervangen door chimere van specifieke virusgroepen en/of virusfamilies. Als betreffende chimere niet zijn samengesteld uit deze virusgroepen of families, wordt voorgesteld de activiteiten op ML-II-k in te schalen.

Onlangs heeft u de COGEM gevraagd over dit voorstel te adviseren. In onderstaande uiteenzetting stelt de COGEM enkele zaken aan de orde die in haar ogen nog aanpassing en enige 'fine-tuning' behoeven. Haar overwegingen bij deze zaken en het daaruit volgende advies treft u hieronder aan.

#### *Inschaling van chimere virussen op basis van specifieke virusgroepen en families*

In het voorstel is het onderscheid tussen een ML-II-v en ML-II-k inschaling van werkzaamheden met chimere virussen gebaseerd op het feit of de uitgangsvirussen behoren tot een van zes verschillende virusgroepen en families. Het betreft de groep van poliovirus type 1, 2 of 3 behorend tot de soort Enterovirus C, de groep van humaan Parechovirus type 1, 2, 3, 4 of 5, de familie van de *Coronaviridae*, de familie van de *Paramyxoviridae*, de familie van de *Flaviviridae* en de familie van de *Togaviridae*. In het voorstel vallen de activiteiten met deze chimere onder onderdeel c. en h. van artikel 5.4.3. Als een chimere virus is samengesteld uit virussen die beide behoren tot een van de zes genoemde groepen of families en als de virale vector een klasse 2 virus is, dan komen de werkzaamheden met betreffend chimere virus uit op inperkingsniveau ML-II-v. Activiteiten met andere chimere virussen, waarvan de virale vector een klasse 2 virus is, komen indien de donorsequenties afkomstig zijn van een voor eukaryote cellen infectieus virus van respectievelijk klasse 4, 3 of 2, uit op respectievelijk ML-III, ML-II-k, ML-II-k.

Het voorstel voor de inschaling van werkzaamheden met chimere virussen op inperkingsniveau II is gebaseerd op eerdere COGEM adviezen over deze werkzaamheden. De COGEM is van mening dat het voorstel éénduidige handvatten biedt voor de inschaling van werkzaamheden met chimere virussen op inperkingsniveau II. Zij merkt daarbij echter op dat dit ook geldt voor de huidige wijze waarop deze werkzaamheden worden ingeschaald. Het voorstel biedt hierbij het voordeel dat het aanvullende criterium voor een ML-II-k inschaling, die een inschatting vraagt van het effect op de virulentie, gastheerbereik en pathogeniteit omzeild wordt als mogelijke bron van verschil in inzicht of onduidelijkheid. Anderzijds wijst de COGEM erop dat dit criterium de aanvrager ook ruimte biedt om de



keuze voor inperkingsniveau ML-II-k te onderbouwen. Dit gaat in het voorstel voor wijziging van artikel 5.4.3. verloren.

Op basis van bovenstaande is de COGEM van mening dat het voorstel voor inschaling van de werkzaamheden met chimere virussen éénduidige richtlijnen biedt over de voorwaarden waaronder de werkzaamheden met chimere virussen op hetzij ML-II-k hetzij op ML-II-v uitkomen.

#### *Uitbreiding van Enterovirus C groep*

Met betrekking tot de samenstelling van de voorgestelde virusgroepen merkt de COGEM op dat afgezien van de genoemde poliovirussen ook een aantal coxackievirusstammen tot de soort Enterovirus C worden gerekend. In de wetenschappelijke literatuur is gepubliceerd dat chimere virussen, bestaande uit een combinatie van coxackievirussen en poliovirussen die tot de soort Enterovirus C behoren, *in vivo* in staat zijn zich te vermenigvuldigen en neurovirulent zijn.<sup>4</sup> Op basis van deze informatie acht de COGEM het van belang dat de mogelijke milieurisico's van dergelijke chimeren van te voren goed in kaart worden gebracht en acht zij een ML-II-v inschaling op zijn plaats. Derhalve adviseert de COGEM naast poliovirus type 1, 2 en 3 ook coxackievirus type A1, A11, A13, A17, A19 t/m A22 en A24 aan de virusgroep van Enterovirus C toe te voegen.

#### *Inschaling van chimere virussen bestaande uit strikt dierpathogene virussen*

Het voorstel voor inschaling van chimere virussen in inperkingsniveau II berust op de vraag of de uitgangsvirussen tot enkele geselecteerde virusgroepen of de virusfamilies behoren. De COGEM merkt op dat de genoemde virusfamilies der *Coronaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Flaviviridae* en *Togaviridae* een aantal strikt dierpathogene virussoorten omvatten. Zij constateert dat chimere virussen die gebaseerd zijn op twee strikt dierpathogene virussen van klasse 2 en tot genoemde virusfamilies behoren, in het voorstel uit zullen komen op ML-II-v. In de huidige Regeling ggo worden dit type chimere virussen echter op inperkingsniveau ML-II-k ingeschaald.

De COGEM is van mening dat de argumentatie om chimere virussen bestaande uit strikt dierpathogene virussen van klasse 2 op ML-II-k in te schalen, niet is gewijzigd. Zij acht de administratieve verzwaring die voorkomt uit het voorstel om de werkzaamheden met deze dierpathogene chimere virussen op ML-II-v in te schalen, daarom niet wenselijk. Derhalve adviseert zij de ML-II-k inschaling voor deze dierpathogene chimere virussen in de inschalingartikel 5.4.3 onderdeel c. en h. te handhaven. Dit is in het voorstel relatief eenvoudig te realiseren door aan het inschalingcriterium “de virale vector is een virus van klasse 2 en de combinatie van virale vector en virale donorsequentie is anders dan hierboven genoemd”, zoals vermeld in onderdeel c. en h. van artikel 5.4.3 de volgende frase toe te voegen: “, of de virale vector en virale donorsequentie zijn beide afkomstig van strikt dierpathogene virussen van klasse 2”.

---

4. Jiang P. *et al.* (2007). Evidence for emergence of diverse polioviruses from C-cluster coxackie A viruses and implication for global poliovirus eradication. PNAS 104: 9457-9462



*Inschaling van chimere plantenvirussen is ongewijzigd*

In de huidige Regeling ggo in onderdeel c. en h. van artikel 5.4.3. wordt specifiek aandacht besteed aan de werkzaamheden met chimere plantenvirussen. Deze werkzaamheden zijn op ML-II-k ingeschaald. In het voorstel wordt geen speciale aandacht besteedt aan de inschaling van chimere plantenvirussen. Doordat de in het voorstel genoemde virusfamilies en virusgroepen geen plantenvirussen bevatten, volgt in het voorstel voor chimere plantenvirussen eenzelfde inschaling als in de huidige Regeling ggo. De COGEM is derhalve van mening dat dit in het voorstel niet nader gespecificeerd hoeft te worden.

*Omschrijving van ggo's vallend onder artikel 5.4.3.b en 5.4.3.g behoeft verduidelijking*

Artikel 5.4.3.b en 5.4.3.g lijken bedoeld voor werkzaamheden met 'gewone' chimere virussen, maar dit blijkt niet het geval en is onbedoeld bron van veel verwarring. De COGEM merkt op dat de beschrijving van de beoogde activiteiten die onder onderdeel b. en c. van artikel 5.4.3. vallen nagenoeg hetzelfde is. Het enige verschil is dat in onderdeel b. de combinatie van sequenties kunnen leiden tot de vorming van autonoom replicerende deeltjes, terwijl onderdeel c. van toepassing is op combinaties die niet kunnen leiden tot autonoom replicerende deeltjes. Dit suggereert dat het in beide gevallen om activiteiten gaat met eenzelfde soort chimere virussen.

Uit de toelichting die op de website van Bureau ggo staat, blijkt onderdeel b. van artikel 5.4.3. echter bedoeld voor een speciaal type ggo waarin een virale vector wordt gecombineerd met de volledige genomesequentie van een ander virus. Hierdoor kunnen twee verschillende soorten replicerende deeltjes aanwezig zijn. Deze specifieke situatie wordt niet duidelijk uit de huidige tekst bij 5.4.3.b en wordt ook niet nader uitgelegd in het hoofdstuk; 'Toelichting' die in de Regeling ggo 2013 is opgenomen.

De COGEM is van mening dat de huidige omschrijving bij onderdeel 5.4.3.b de specifieke situatie waarvoor dit onderdeel is bedoeld, onvoldoende definieert en te veel ruimte laat voor interpretatieverschillen. Dit zal er onherroepelijk toe leiden dat betreffend artikel in de huidige vorm verkeerd toegepast zal worden. De COGEM adviseert derhalve om onderdeel 5.4.3.b meer toe te spitsen op de beoogde toepassing met een eenduidige omschrijving van de design van betreffende ggo's. In deze optiek suggereert de COGEM een volgende wijziging van de bestaande tekst:

*“De donorsequentie omvat de complete genetische informatie van een voor eukaryote cellen infectieus virus van respectievelijk klasse 4, 3 of 2 die autonoom kan repliceren en deze donorsequentie wordt geplaatst in een virale vector die al dan niet in combinatie met de in de gastheer gebrachte virale sequenties eveneens autonoom kan repliceren.”*

De COGEM wijst erop dat bovenstaande ook van toepassing is op onderdeel g. en h. van artikel 5.4.3. Net als bij onderdeel b. en c. van artikel 5.4.3 lijken deze onderdelen van toepassing op activiteiten met eenzelfde soort chimere virussen. Ook hier is onderdeel g. echter bedoeld voor een specifieke situatie. Dit blijkt niet eenduidig uit de omschrijving bij dit onderdeel. De COGEM adviseert de specifieke activiteiten die onder 5.4.3.g vallen strakker te definiëren, zodat het design van beoogde ggo's voor iedereen helder is.



Overeenkomstig haar advies bij 5.4.3.b. adviseert zij bovenstaande suggestie voor wijziging van de tekst bij 5.4.3.b ook over te nemen bij onderdeel 5.4.3.h..

*Inschaling bij onderdeel 5.4.3.b en 5.4.3.g als de uitgangsvirussen tot genoemde virusgroepen en families behoren*

De COGEM merkt op dat een combinatie van donorvirus van klasse 2 en acceptorvirus van klasse 2 onder 5.4.3.b en g. van het voorstel op inschalingsniveau ML-II-k uitkomt. Zoals gezegd wordt hierbij gewerkt met gehele genomesequenties van virussen hetgeen kan leiden tot autonoom replicerende deeltjes. Hierbij is het mogelijk dat een combinatie van virussen wordt gebruikt die tot de onder 5.4.3c. en h geselecteerde virusgroepen of families behoren. Dit creëert de opmerkelijke situatie dat bepaalde combinaties die niet kunnen leiden tot autonoom replicerende deeltjes op ML-II-v uit komen, terwijl een combinatie van dezelfde donor- en acceptor-virussen die wel tot autonoom replicerend deeltjes leiden op ML-II-k worden ingeschaald.

Aangezien de mogelijkheid tot de vorming van autonoom replicerend deeltjes mogelijk een extra milieurisico in kan houden, is de COGEM van mening dat werkzaamheden met een ggo waarin een donorvirus van klasse 2 en een virale vector afkomstig van een klasse 2 virus worden gecombineerd, vooraf zorgvuldig beoordeeld dienen te worden. De COGEM adviseert derhalve om in onderdeel b. en g. van artikel 5.4.3 van het voorstel deze situatie op inschalingsniveau ML-II-v uit te laten komen.

*Virale vector met donorsequentie die codeert voor genproduct zonder schadelijk effect*

In het voorstel wordt in onderdeel f van artikel 5.4.3 een uitzonderingspositie gecreëerd voor een donorsequentie die codeert voor een schadelijk genproduct, waarvoor afdoende is onderbouwd dat het geen schadelijk effect te weeg brengt. In de huidige versie van Bijlage 5 van de Regeling ggo is er geen inschalingsartikel voor handen, die voorziet in een inschaling in deze specifieke situatie. Hierdoor is een 2.8 procedure nodig om werkzaamheden met dit type ggo's op ML-II-k uit te laten komen.

De COGEM is van mening dat de mogelijke risico's in deze situatie vergelijkbaar zijn met de risico's van een donorsequentie die niet codeert voor een schadelijk genproduct. *In vitro* werkzaamheden met een dergelijke donorsequentie in combinatie met een virale vector van een virus van klasse 2 adviseert zij daarom op eenzelfde wijze in te schalen op ML-II-k inperkingsniveau.

Door deze specifieke situatie in artikel 5.4.3 op te nemen, kan de administratieve lastendruk die een 2.8 procedure met zich mee brengt, worden voorkomen.

De voorgestelde plaatsing van deze situatie onder artikel 5.4.3.f acht de COGEM evenwel niet geheel logisch. De genoemde vergelijkbare situatie met een donorsequentie die niet codeert voor een schadelijk genproduct, is ondergebracht in onderdeel 5.4.3.i. Door vergelijkbare situaties met eenzelfde inschaling in twee verschillende onderdelen in artikel 5.4.3 onder te brengen, wordt de indruk van herhaling gewekt met mogelijke verwarring tot gevolg. Uit het oogpunt van duidelijkheid adviseert de COGEM de specifieke situatie met



een donorsequentie, waarvoor afdoende is onderbouwd dat deze geen schadelijk effect te weeg brengt daarom toe te voegen aan onderdeel 5.4.3.i.

*Tot slot*

Los van haar overwegingen bij en advies over genoemd voorstel wil de COGEM benadrukken dat zij de inspanning van uw ministerie waardeert om de knelpunten die zo kort na invoering van de Regeling ggo 2013 gerezen zijn, aan te pakken. De COGEM is van mening dat het voorstel voor de inschaling van de chimere virussen een goede eerste stap is. Onder navolging van haar advies over genoemde onvolkomenheden verwacht de COGEM dat de wijziging van de Regeling ggo het werkveld een bruikbare leidraad zal bieden voor de inschaling van de werkzaamheden met chimere virussen.

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