

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 24 juli 2018

**KENMERK** CGM/180724-01

**ONDERWERP** Vervolgadvies over laboratoriumwerkzaamheden met replicatie-deficiënte adenovirale vectorsystemen

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

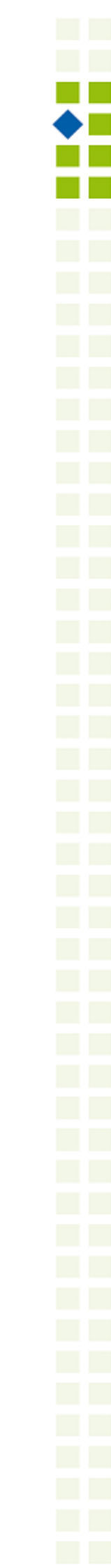
Naar aanleiding van een generiek advies van de COGEM (CGM/180316-01) over de inschaling van werkzaamheden met replicatie-deficiënte adenovirale vectorsystemen, is door Bureau GGO een aanvullende adviesvraag (COG 18-001) gesteld.

Het advies van de COGEM (CGM/180316-01) betreft de omlaagschaling van werkzaamheden met replicatie-deficiënte adenovirale vectoren naar inperkingsniveau I. In het advies wordt een onderscheid gemaakt tussen werkzaamheden aangaande de productie van de adenovirale vectoren enerzijds, en de toepassing van de geproduceerde adenovirale vectoren anderzijds. De aanvullende adviesvraag heeft hoofdzakelijk betrekking op risico's die gepaard zouden gaan met de vorming van replicatie-competent adenovirus (RCA) tijdens de productie van replicatie-deficiënte adenovirale vectoren. Ook wordt gevraagd naar mogelijke RCA vorming in een medewerker die een actieve adenovirale infectie doormaakt tijdens de werkzaamheden met geproduceerde replicatie-deficiënte adenovirale vectoren.

De COGEM is van oordeel dat de risico's die gepaard gaan met RCA vorming in beide situaties van een andere orde zijn. Aan de hand van de 7 vragen die Bureau GGO in de adviesvraag heeft gesteld, zal de COGEM haar oordeel nader toelichten.

#### Vraag 1

*“De COGEM is van mening dat de vorming van een “hybride RCA” in de medewerker geen milieurisico is en zij schaaft dit onder ARBO. De COGEM wordt verzocht om dit nader toe te lichten. Is de COGEM van mening dat het risico van verspreiding van een dergelijk “hybride RCA” (dat volgens de COGEM van gelijke pathogeniteit is als het wildtype*



adenovirus) vanuit de medewerker naar het milieu en/of naar derden verwaarloosbaar klein is? Zo ja, dan wordt de COGEM verzocht hiervoor een onderbouwing te geven.”

Antwoord

Ten eerst merkt de COGEM op dat de verwijzing naar ARBO in haar eerdere advies betrekking had op de mogelijke risico's van blootstelling aan replicatie-deficiënte vectordeeltjes. Aanvullend hieraan heeft ze opgemerkt dat de theoretisch mogelijke recombinitie tussen wildtype adenovirus en replicatie-deficiënte adenovirale vectoren niet tot milieurisico's zou leiden.

De vorming van een 'hybride RCA' in de medewerker kan alleen plaatsvinden tijdens werkzaamheden waarbij een *geproduceerde* replicatie-deficiënte adenovirale vector wordt toegepast in *in vitro* of *in vivo* experimenten. Daarbij moet zich de volgende situatie voordoen:


- 1) De medewerker wordt geïnfecteerd met een replicatie-deficiënte adenovirale vector die geproduceerd is met een 1<sup>e</sup> generatie productiesysteem<sup>1</sup>;
- 2) De medewerker heeft op dat moment een actieve infectie met wildtype adenovirus;
- 3) De replicatie-deficiënte adenovirale vector en het wildtype adenovirus bevinden zich in dezelfde cel;
- 4) Het wildtype adenovirus heeft in de betreffende cel de capaciteit om te repliceren;
- 5) Er is voldoende sequentie-identiteit tussen het wildtype adenovirus en de replicatie-deficiënte adenovirale vector om homologe recombinitie mogelijk te maken.

Afgaande op bovenstaande voorwaarden is de COGEM van oordeel dat de kans op vorming van een 'hybride RCA' in de medewerker zeer klein is. In het genoom van de geproduceerde 1<sup>e</sup> generatie replicatie-deficiënte adenovirale vectordeeltjes is het E1 gen, dat essentieel is voor replicatie, gedeleteerd. Eventueel ontbreekt ook het E3 gen. Het transgen is doorgaans op de plek van het E1 gen geïnsereerd, maar kan als alternatief op de locatie van het E3 gen ingevoegd zijn.

Indien een 'hybride RCA' in de medewerker gevormd wordt door homologe recombinitie, dan zal hierbij het replicatie-deficiënte adenovirale vectorgenoom het transgen verliezen en het E1 gen verkrijgen, terwijl een wildtype adenovirusgenoom het E1 gen verliest en het transgen verkrijgt. Daarmee is de uitkomst van de recombinitie hetzelfde als ervoor: een RCA (wildtype adenovirus) en een replicatie-deficiënte adenovirale vector. Overigens zal de hoeveelheid RCA dat op deze wijze gevormd wordt, in het niet vallen in vergelijking met de

---

<sup>1</sup> Bij eerste generatie adenovirale vectoren is er een deletie in de E1 regio aangebracht en soms in de E3 regio. Bij tweede generatie vectoren zijn er deleties in de E1 (en eventueel de E3 regio), E2A, E2B en/of E4 regio's aanwezig. Bij de zogenaamde 'helper dependent' vectoren zijn alle virale genen verwijderd en zijn alleen nog de ITR's en het 'packaging' signaal  $\psi$  van het adenovirus aanwezig.



hoeveelheid RCA dat al in de cel aanwezig is, namelijk het replicerende wildtype adenovirus.

De COGEM wijst erop dat ten eerste de kans zeer klein is dat homologe recombinitie optreedt en er RCA in de medewerker gevormd wordt (zie bovenstaande 5 criteria), en ten tweede dat het milieurisico als gevolg van deze recombinitie verwaarloosbaar klein is. De hoeveelheid infectieus virus neemt na recombinitie niet toe en de recombinitie leidt niet tot een adenovirus dat pathogener is (of zich beter kan verspreiden) dan het wildtype adenovirus waarmee de persoon reeds geïnfecteerd was. Zoals aangegeven in het advies CGM/180316-01 (§4.1.1) geldt dit ook voor infectie van een medewerker met “hybride” replicatie-deficiënte adenovirale vectoren, omdat alle adenovirussen een zelfde mate van pathogeniteit bezitten (pathogeniteitsklasse 2).

Concluderend is de COGEM van oordeel dat omlaagschaling naar ML-I/DM-I van werkzaamheden met replicatie-deficiënte adenovirale vectoren gerechtvaardigd is.

#### Vraag 2

*“Naar de mening van BGGO zijn er geen wezenlijke verschillen te verwachten tussen “hybride RCA” dat in de medewerker kan worden gevormd en RCA dat gedurende de productie van eerste generatie en HD<sup>2</sup> replicatie-deficiënte systemen kan worden gevormd. Op pagina 5 van haar advies geeft de COGEM aan dat het milieurisico bij de productie van en toepassingen met replicatie-deficiënte AdV vectoren wordt bepaald door de kans dat er onbedoeld replicatie-competent adenovirus wordt gevormd dat zich in het milieu verspreidt. De COGEM wordt gevraagd nader toe te lichten waarom in het ene geval (vorming van RCA gedurende de productie) wel sprake is van een milieurisico en in het andere geval (vorming van RCA in de medewerker) geen sprake is van een milieurisico.”*

#### Antwoord

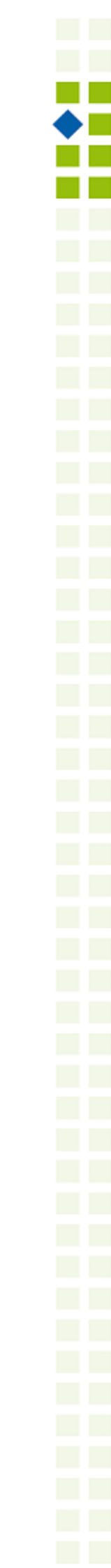
De COGEM ziet geen biologische verschillen ten aanzien van een RCA gevormd tijdens de productie enerzijds, of als gevolg van homologe recombinitie in een medewerker met een actieve wildtype adenovirus infectie anderzijds. Echter, de COGEM is van oordeel dat er wel een verschil bestaat aangaande het mogelijke risico dat gepaard gaat met RCA vorming in beide situaties. Dit verschil wordt veroorzaakt door de *adenovirale infectie status* van de betreffende medewerker en in zekere zin ook de hoeveelheid RCA dat gevormd wordt.

#### **RCA vorming tijdens de productie**

Wanneer RCA vorming plaatsvindt tijdens de productie van de replicatie-deficiënte adenovirale vector, betekent dat dat medewerkers mogelijk onbedoeld en onbewust blootgesteld worden aan mogelijke grote hoeveelheden RCA en besmet raken. Dit betekent dat medewerkers die niet geïnfecteerd zijn, dit alsnog raken. Niet uitgesloten kan worden dat

---

<sup>2</sup> HD = ‘helper dependent’



er vervolgens vanuit een geïnfecteerde medewerker uitscheiding van RCA naar derden plaatsvindt. Dit is het verschil met mogelijke RCA vorming in de medewerker, waarbij de betreffende medewerker al een actieve (wildtype) adenovirale infectie doormaakt (zie het antwoord op vraag 1).

Om uit te sluiten dat er RCA vorming tijdens de productie heeft plaatsgevonden, dient bepaald te worden of er RCA aanwezig is in de geproduceerde adenovirale vectorbatch. Zoals vermeld in haar advies, is de COGEM van oordeel dat een RCA test noodzakelijk is voor productiewerkzaamheden met 1<sup>e</sup> generatie en HD productiesystemen (§4.2).

Mede gezien het feit dat adenovirussen zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, is de COGEM van oordeel dat productiewerkzaamheden met replicatie-deficiënte adenovirale vectoren waarbij RCA vorming *a priori* niet uitgesloten kan worden, op ML-II plaats dienen te vinden (CGM/180316-01, §4.1).

### **RCA vorming als gevolg van homologe recombinatie in de medewerker**

Zoals blijkt uit het antwoord op vraag 1, is de COGEM van oordeel dat de kans op RCA vorming in de medewerker met geproduceerde replicatie-deficiënte adenovirale vectoren (1<sup>e</sup> generatie productiesysteem) zeer klein is, en de risico's voor mens en milieu die daar aan verbonden zijn, verwaarloosbaar klein zijn.

### Vraag 3

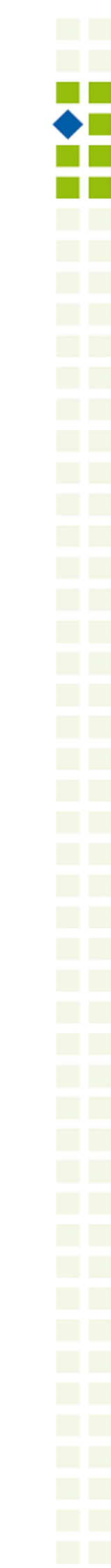
*“De COGEM wordt gevraagd toe te lichten waarom de mogelijkheid van vorming van hybride RCA in de medewerker alleen van toepassing is bij een replicatiedeficiënt (helper)vectordeeltje van de 'eerste generatie'. Heeft dit te maken met het aantal benodigde recombinatie events? Is er een mogelijkheid dat meerdere deleties (van bijvoorbeeld E1 en E3) in één recombinatiegebeurtenis met wildtype adenovirus gelijktijdig kunnen worden hersteld?”*

### Antwoord

In alle replicatie-deficiënte adenovirale vectoren is de E1 regio verwijderd. In 1<sup>e</sup> generatie vectoren is eventueel de E3 regio verwijderd, terwijl in 2<sup>e</sup> generatie en de HD vectoren ook veranderingen aan gebracht zijn in de E2A, E2B en E4 regio's.

De E1 regio ligt vanaf links gezien ter hoogte van 10% van het virale genoom, de E2A regio op 66%, de E3 regio spant het gebied van 75-80% van het genoom, de fiber op 93% en de E4 regio bevindt zich geheel rechts in het genoom (COGEM onderzoeksrapport CGM 2017-04; p.33 en p.35).

Bij homologe recombinatie in de medewerker tussen het wildtype adenovirus en 1<sup>e</sup> generatie replicatie-deficiënte adenovirale vectoren hoeft alleen de linker 10% te worden uitgewisseld om een RCA te vormen. Aangezien doorgaans alleen de E1 regio ontbreekt in 1<sup>e</sup> generatie replicatie-deficiënte adenovirale vectoren, ontstaat na uitwisseling met een wildtype adenovirusgenoom een RCA zonder het transgen (en wordt het wildtype adenovirus genoom replicatie-deficiënt; zie het antwoord op vraag 1). Indien ook een E3 deletie aanwezig is het genoom van de adenovirale vector, dan ontstaat na eventuele recombinatie



een geattenuerd RCA dat *in vivo* niet tot een productieve infectie kan leiden (CGM/180316-01, §4.1).


Bij de 2<sup>e</sup> generatie en de ‘helper dependent’ replicatie-deficiënte adenovirale vectoren dient een veel groter gebied uitgewisseld te worden. Hiervoor zouden meerdere onafhankelijke recombinatie-events noodzakelijk zijn of één recombinatie-event waarbij uitwisseling van 70% (vectoren met E1-E2A deleties) tot meer dan 90% van het genoom (vectoren met E1-E4 deletie) moet plaatsvinden. Een partiële reconstitutie levert geen selectief voordeel op en zal nog steeds resulteren in een replicatie-deficiënte adenovirale vector. De COGEM acht de kans op het optreden van meerdere onafhankelijke recombinaties verwaarloosbaar klein. In theorie is het ook mogelijk dat er één recombinatie-event optreedt waarbij in één keer een zeer groot deel van het genoom wordt uitgewisseld. Indien bij een dergelijke theoretische recombinatie capsid eiwitten van een andere adenovirussoort worden ingebouwd, zal het hybride virus overigens in het algemeen niet levensvatbaar zijn. Echter het belangrijkste is dat bij een dergelijke recombinatie nooit een RCA kan ontstaan waarin het transgen aanwezig is. Het resultaat van de theoretische recombinatie staat gelijk aan de Ausgangssituatie, een replicatie-deficiënte vector en een virus dat niet te onderscheiden is van wildtype adenovirus. Analoog aan het antwoord op vraag 1, zijn de risico's voor mens en milieu die hieraan verbonden zijn, verwaarloosbaar klein en kunnen werkzaamheden onder inperkingsniveau I plaatsvinden

#### Vraag 4

*“In de in het advies beschreven adenovirale systemen kunnen ook korte sequenties worden geïnsereerd (een voorbeeld is het RGD motief dat het tropisme kan beïnvloeden (zie CGM/090429-04) of een tag sequentie). Dergelijke sequenties kunnen ook op een andere plaats in het adenovirale genoom zijn aangebracht dan in de E1, E2, E3 of E4 regio. Is het mogelijk dat na recombinatie met wildtype adenovirus in de medewerker een hybride RCA kan worden gevormd waarin de aangebrachte modificatie nog aanwezig is? Zo ja, beschouwt de COGEM de vorming en aanwezigheid van een dergelijk RCA als een milieurisico?”*

#### Antwoord

De COGEM acht het theoretisch mogelijk dat er, met betrekking tot de in de vraag beschreven situatie, na homologe recombinatie met wildtype adenovirus in de medewerker een (hybride) RCA gevormd kan worden waarin dergelijke korte sequenties aanwezig zijn. De meeste korte sequenties zijn slechts bedoeld als tag en leiden niet tot functionele biologische consequenties. Er zijn sequenties die er op gericht zijn om het tropisme van de replicatie-deficiënte adenovirale vector te vergroten, zoals introductie van het ‘RGD’ motief in de fiber. Door de aanwezigheid van dit motief wordt het adenovirale tropisme vergroot en worden vrijwel alle kernhoudende cellen van de mens in principe vatbaar voor de adenovirale vector.



Er is een aantal redenen die het zeer aannemelijk maken dat veranderingen die mogelijk het tropisme van de adenovirale vector vergroten, geen invloed hebben op de mate van pathogeniteit van de adenovirale vector:

- 1) Een aantal humane adenovirussen bezit van nature een zeer breed tropisme. Deze adenovirussen gebruiken bijvoorbeeld CD46 of gesialileerde glycoproteïnen als receptor om cellen te infecteren. Andere humane adenovirussen bezitten een smaller tropisme en gebruiken bijvoorbeeld CAR of CD80/CD86 als 'entry'-receptor.<sup>3</sup> Het tropisme van de humane adenovirussen kan dus onderling verschillen, echter al deze adenovirussen bezitten een vergelijkbare mate van pathogeniteit.
- 2) Het muizen adenovirus type 1 (MAV-1) bevat van nature een 'RGD' motief in de fiber.<sup>4</sup> Dit muizen adenovirus is niet pathogener dan bijvoorbeeld het muizen adenovirus type 2, dat in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld is.
- 3) Een groot aantal humane adenovirussen bezit een 'RGD' motief in de pentonbase, waardoor het adenovirus kan binden aan integrines op de 'targetcel'. Het gevolg van deze binding is dat er herschikking van het actine cytoskelet optreedt waardoor de 'entry' van het virus gefaciliteerd wordt. Het 'RGD' motief is daarmee van nature al een eigenschap van humane adenovirussen.

Concluderend is de COGEM daarom van oordeel dat de aanwezigheid van korte tag sequenties, of sequenties die het tropisme vergroten (zoals het 'RGD' motief) in het genoom van een replicatie-deficiënte adenovirale vector, zou kunnen resulteren in de vorming van een RCA waarin deze sequenties aanwezig zijn (indien homologe recombinatie plaatsvindt in een medewerker). Zoals blijkt uit het antwoord op vraag 1 kan alleen RCA in een medewerker gevormd worden, indien er sprake is van een actieve adenovirus infectie in de medewerker en de replicatie-deficiënte adenovirale vector geproduceerd is met het 1<sup>e</sup> generatie productiesysteem. Op basis van de bovengenoemde 3 redenen is de COGEM van oordeel dat een RCA waarin korte tag sequenties, of sequenties die het tropisme vergroten aanwezig zijn, niet pathogener zal zijn dan het wildtype adenovirus waarmee de medewerker reeds geïnfecteerd is. De COGEM is daarom van oordeel dat omlaagschaling naar ML-I/DM-I van de toepassingswerkzaamheden met dergelijke replicatie-deficiënte adenovirale vectoren gerechtvaardigd is.

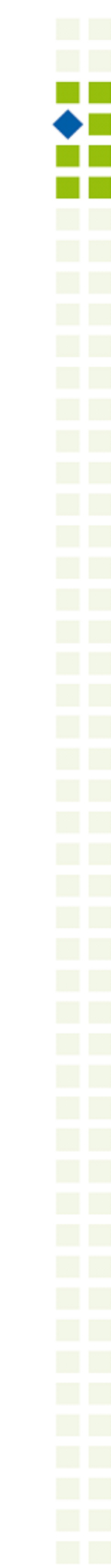
#### Vraag 5

*"De COGEM geeft ten aanzien van de kans op RCA vorming bij het tweede type Adv productiesystemen (4.1.2) aan: 'Als er recombinatie optreedt, zullen er nieuwe replicatie-*

---

<sup>3</sup> Zhang Y & Bergelson JM (2005). J. Virol. 79: 12125-12131

<sup>4</sup> Meissner JD *et al.* (1997). Virus Res. 51: 53-64



*deficiënte vectoren worden gevormd, waarin slechts één van de genoemde regio's geherintroduceerd is'. Bestaat hierbij de mogelijkheid dat meerdere deleties (bijvoorbeeld E1 en E3) in één recombinatiegebeurtenis gelijktijdig worden hersteld (zie ook vraag 3)?”*


Antwoord

Bovenstaande vraag heeft betrekking op de vorming van RCA tijdens de productie van replicatie-deficiënte adenovirale vectoren. Hierbij worden productiecellijnen gebruikt waarin het E1 gen tot expressie komt. Zoals vermeld in het advies CGM/180316-01 (§4.1) kan tijdens de productie RCA gevormd worden in het geval er overlappende sequenties zijn van de E1 regio van de virale vector met de sequentie van de E1 regio in de productiecellijn. In §4.1.1 en §4.1.3 van dit advies wordt aangegeven dat niet uitgesloten kan worden dat er, afhankelijk van de gehanteerde productiecellijn, RCA gevormd kan worden bij zogenaamde eerste type en HD productiesystemen. De reden hiertoe is dat één recombinatie-event al kan volstaan om een RCA te vormen. Bij tweede type productiesystemen zijn meerdere recombinaties nodig om de E1, E2A, E2B en E4 genen te herintroduceren (de genen zijn gelegen op verschillende plasmiden of geïncorporeerd in het genoom van de productiecellijn) en daarmee de replicatieve functie te herstellen. De COGEM acht de kans op dergelijke meerdere recombinatie-events verwaarloosbaar klein

In theorie kan alleen in de aanwezigheid van een wildtype adenovirus in de productiecellijn de gedeleteerde genen middels een enkel recombinatie-event geherintroduceerd worden. Zoals vermeld in §4.2.1 van het eerdere advies acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat cellen door insleep van wildtype adenovirus gecontamineerd worden. Bovendien is de COGEM van oordeel dat eventueel gevormd RCA ten opzichte van ingesleept wildtype adenovirus geen verhoogd risico met zich meebrengt.

Vraag 6

*“Op pagina 8 gaat de COGEM in op de kans op RCA vorming gedurende de in vitro experimenten. De COGEM geeft hierbij aan dat latente of persisterende adenovirus infecties in cultures van permissieve gastheercellen zeldzaam zijn en er is, voor zover bij de COGEM bekend, niet aangetoond dat latent geïnfecteerde cellijnen na infectie met replicatie-deficiënte vectoren tot RCA kunnen leiden. De COGEM acht verder de kans op deze vorm van contaminatie zeer klein omdat - ook op ML-I inperkingsniveau - open handelingen bij cel- en weefselkweekexperimenten in een veiligheidskabinet plaatsvinden, ten einde microbiële contaminatie van cel(lijn)en te voorkomen. Daarnaast zullen in de werkruimte routinematig veilige microbiologische technieken worden toegepast. Zij acht daarom de kans verwaarloosbaar klein dat cellen door insleep met wildtype adenovirus gecontamineerd worden. De COGEM wordt verzocht m.b.t. de bovenstaande passage aan te geven of zij het hanteren van de kweken in een veiligheidskabinet van klasse 2 noodzakelijk vindt om de vorming van RCA te voorkomen of dat zij de vorming van RCA ook bij het niet hanteren van het vk-2 verwaarloosbaar klein acht. BGGO wijst er in dit verband op dat op niveau I ook vaak open handelingen (bijvoorbeeld analyses) met de cellen zullen plaatsvinden.”*



Antwoord

Ook bij werkzaamheden op ML-I is het belangrijk om cel- en weefselkweek experimenten uit te voeren op een manier die de kweken vrij houdt van microbiologische agentia anders dan degene waarmee gewerkt wordt. De technieken zijn er dus op gericht bacteriën, schimmels, gisten, virussen en andere ongewenste (micro-)organismen uit de gehanteerde cellen (hetzij in kweek of ten behoeve van analyses) te houden.

De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat cellen door insleep van wildtype adenovirus gecontamineerd worden (zie CGM/180316-01; §4.2.1). Bovendien is de COGEM van oordeel dat eventueel gevormd RCA ten opzichte van ingesleept wildtype adenovirus geen verhoogd risico met zich meebrengt (zie §4.2.1). Het is volgens de COGEM daarom niet noodzakelijk dat de celkweek werkzaamheden in een veiligheidskabinet type 2 uitgevoerd worden.

In het geval er open handelingen met cellen plaatsvinden buiten een veiligheidskabinet, bijvoorbeeld ten behoeve van analyses, dan is de COGEM van oordeel dat de kans verwaarloosbaar klein is dat er tijdens de analyses RCA gevormd wordt in deze cellen, omdat ten eerste infectie van de cellen met wildtype adenovirus (vanuit de medewerker) moet plaatsvinden, ten tweede homologe recombinatie moet optreden in de doorgaans korte analyse periode, en ten derde omdat de cellen tijdens de analyses zich niet in normale fysiologische kweekomstandigheden bevinden.


Vraag 7

*“Is de COGEM van mening dat na omlaagschaling van dieren die geïnfecteerd zijn met Adv deeltjes naar D-I (paragraaf 4.2.3), nog persisterende infectieuze deeltjes in de dieren aanwezig kunnen zijn? Zo ja, is de COGEM van mening dat deze deeltjes vrij kunnen komen bij invasieve handelingen bij het dier of bij handelingen met cellen en weefsels van het dier en dat deze deeltjes tot infectie van de medewerker kunnen leiden? Graag een nadere toelichting.”*

Antwoord

Ten tijde van omlaagschaling naar D-I, dat wil zeggen minstens een week na toediening van de replicatie-deficiënte adenovirale vectordeeltjes, scheiden de proefdieren geen vectordeeltjes meer uit. De COGEM sluit niet uit dat in de proefdieren nog zeer beperkt vectordeeltjes aanwezig kunnen zijn. Deze infectieuze vectordeeltjes kunnen, bijvoorbeeld bij sectie of invasieve handelingen, vrijkomen. Het is niet uit te sluiten dat een medewerker wordt blootgesteld aan dergelijke replicatie-deficiënte adenovirale vectordeeltjes en deze vectordeeltjes één of meer cellen van de medewerker kunnen infecteren. Voorkoming van blootstelling aan replicatie-deficiënte adenovirale vectordeeltjes valt onder de ARBO-regelgeving. Tijdens dergelijke handelingen wordt beoogd blootstelling van de medewerker aan proefdieren, en de daarvan afkomstige organen/weefsels, zoveel mogelijk te voorkomen. Het lijkt daarmee dan ook buitengewoon onwaarschijnlijk dat blootstelling aan lichaamsmaterialen afkomstig van proefdieren leidt tot infectie van de medewerker (met een actieve adenovirus infectie) met replicatie-deficiënte adenovirale vectordeeltjes waarbij via

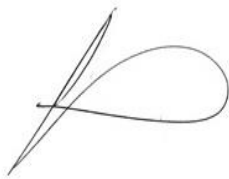




homologe recombinatie RCA gevormd. En zelfs wanneer in het onwaarschijnlijke geval homologe recombinatie plaatsvindt in de medewerker, dan is de COGEM van oordeel, analoog haar redenering in vraag 1, dat het risico dat hiermee gepaard gaat, verwaarloosbaar klein is.

De COGEM hoopt met bovenstaande antwoorden de gewenste opheldering geboden te hebben.

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 IenW