



> Retouradres: RIVM/VSP/BGGO, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

COGEM
T.a.v. Dhr. dr. ir. F. van der Wilk
Postbus 578
3720 AN Bilthoven

Datum: 15 juli 2020

Betreft: signalering in advies CGM/200407-03

Geachte heer van der Wilk,

Middels deze brief wil BGGO graag reageren op de signalering in het advies CGM/200407-03 (Advies inschaling werkzaamheden met gg-Yellow fever virus vaccinstam 17D met het Spike-eiwit van SARS-CoV-2).

In het betreffende advies heeft de COGEM geadviseerd over de inschaling van werkzaamheden met een genetisch gemodificeerd (gg)-vaccin gebaseerd op de Yellow fever virus (YFV) vaccinstam YF-17D waarin het oppervlakte-eiwit van het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) ingebracht is, resulterend in het gg-virus YF-17D-nCoV-S. Op basis van de door de aanvrager aangeleverde informatie en aanvullend literatuuronderzoek, stemt de COGEM in met de voorgestelde ML-III en DM-III inschaling van de werkzaamheden (laboratorium werkzaamheden en vaccinatie en 'challenge' proef in apen). De COGEM acht geen extra aanvullende maatregelen noodzakelijk, anders dan de aanvullende maatregelen die de uitvoerder voornemens is toe te passen (o.a. het dragen van een volgelaatsmasker met HEPA filter bij de challenge proeven). De COGEM merkt hierbij op dat zij geen aanleiding ziet om na de 'challenge' met wildtype SARS-CoV-2 bij een eventuele recombinatie tussen YF-17D-nCoV-S en wildtype SARS-CoV-2 aanvullende maatregelen te adviseren anders dan de maatregelen die gelden voor werkzaamheden met wildtype SARS-CoV-2. De COGEM is namelijk van oordeel dat het 'gg-virus' dat hierbij ontstaat niet te onderscheiden is van het wildtype virus en dezelfde verspreidingskarakteristieken zal hebben en de voorgenomen inperkingsmaatregelen voor de werkzaamheden met het wildtype virus derhalve afdoende zijn.

In de signalering in het advies wijst de COGEM erop dat:

1. De vergunningverlenende instantie de COGEM expliciet heeft gevraagd of de kans op recombinatie tussen gg-YF-17D-nCoV-S (het vaccinvirus) en wildtype 2019-nCoV (het challenge virus) al dan niet verwaarloosbaar klein is. Dit omdat bij een niet verwaarloosbare kleine kans, de challenge-experimenten als ggo-activiteit beschouwd moeten worden omdat er een gg-virus zou ontstaan.

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

RIVM/VSP/Bureau GGO
Antonie van
Leeuwenhoeklaan 9
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
[www.ggo-
vergunningverlening.nl](http://www.ggo-vergunningverlening.nl)

Contactpersoon
Bureau GGO

T 030 274 2793
bggo@rivm.nl

Ons kenmerk
COG 20-002_000.vkd.1

Uw kenmerk

Kopie aan
Dr. M. Aarts, Ministerie van
IenW, Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Bijlage(n)

2. *Dat aangegeven is dat dit zou betekenen dat er stringentere of aanvullende voorschriften van toepassing zouden zijn. De COGEM wijst er hierbij nogmaals op dat recombinitie tussen het vaccinvirus en het wildtype virus niet zal resulteren in een virus met nieuwe eigenschappen of genoomsequentie en dat er geen sprake is van een verhoogd risico voor mens en milieu, omdat de als dusdanig aangemerkte recombinante virussen gelijk zijn aan en niet te onderscheiden zijn van de al aanwezige wildtype virussen.*
- De COGEM lijkt hierbij met name in te gaan op de nota bene uit de door BGGO opgestelde adviesvraag: "Indien het ontstaan van gg-2019-nCoV niet kan worden uitgesloten dan wordt de challenge gezien als een ggo activiteit die moet worden ingeschaald. Dit zou betekenen dat in dat geval van activiteiten 2 en 3 i.a.m. wildtype 2019-nCoV additionele (stringentere) aanvullende voorschriften van toepassing zijn."*

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Datum
15 juli 2020

Ons kenmerk
COG 20-002 _000.vkd.1

BGGO wil graag als volgt op de door de COGEM aangedragen punten in de signalering n.a.v. de door BGGO opgestelde adviesvraag reageren:

Ten aanzien van punt 1 van de signalering kan ik u bevestigen dat deze vraag inderdaad is gesteld omdat bij een niet verwaarloosbare kleine kans op recombinitie, de challenge experimenten als ggo-activiteit beschouwd moeten worden omdat er een gg-virus kan ontstaan. Aangezien in het advies staat aangegeven dat de kans op de vorming van gg-2019-nCoV zeer klein is, maar op theoretische gronden niet kan worden uitgesloten, betekent dat in dit geval dat niet alleen de vaccinatie maar tevens de challenge experimenten in de onderhavige vergunning zijn opgenomen.

Ten aanzien van punt 2 lijkt er sprake te zijn van een misverstand. In de nota bene is door BGGO beoogd te verwoorden dat indien de challenge experimenten vergunningplichtig zijn (omdat de kans op recombinitie niet verwaarloosbaar klein is), stringentere aanvullende voorschriften van toepassing zijn voor het volledige vaccinatie / challenge experiment **ten opzichte van uitsluitend het vaccinatie experiment**. In lijn met het COGEM advies is het vaccinatie/challenge experiment op niveau III vergund. Hierbij zijn geen stringentere voorschriften door BGGO in de vergunning opgenomen dan de door de aanvrager gehanteerde en door de COGEM geadviseerde voorschriften voor wildtype 2019-nCoV / SARS-CoV-2.

Uitgangspunt voor het opnemen in de vergunning en het voorschrijven van maatregelen ten aanzien van virussen die zijn ontstaan door recombinitie (tussen een ggo en wildtype virus) is dus niet gelegen in het al dan niet onderscheidbaar zijn van het wildtype virus maar in het ggo zijn van het virus en daarmee vallend onder de ggo regelgeving. Wanneer er mogelijk een virus ontstaat dat ggo is, ook al is dat ontstane virus vergelijkbaar met het wildtype, dan vallen de werkzaamheden binnen het kader van de ggo regelgeving en kan niet worden volstaan met een verwijzing naar de regelgeving die geldt voor wildtype virussen. De ggo regelgeving sluit ggo's die identiek zijn aan wildtype niet uit van de regelgeving. Wanneer deze werkzaamheden plaatsvinden onder ingeperkt gebruik dienen dus maatregelen getroffen te worden om te zorgen dat het ggo binnen de ingeperkte ruimte blijft.

Tenslotte: de COGEM signaleert aan de hand van deze en een eerdere casus dat ten aanzien van theoretische mogelijkheden van recombinitie waarbij recombinanten gelijk zijn aan het al aanwezige (en ingesleepte) wildtype virus, aanpassing van Besluit en Regeling ggo dringend gewenst is. Dit is primair een beleidsvraagstuk waarover de COGEM met lenW in gesprek kan gaan maar BGGO sluit daarbij desgewenst graag aan.

Hoogachtend,
het hoofd van het Bureau genetisch gemodificeerde organismen,



J. Westra

**Directoraat-generaal
Milieu en Internationaal**
Directie
Omgevingsveiligheid en
Milieurisico's

Datum
15 juli 2020

Ons kenmerk
COG 20-002 _000.vkd.1