



## BIJLAGE 1 BIJ DE TOELICHTING VAN DE REGELING TOT WIJZIGING VAN DE REGELING GGO

Gestandaardiseerde milieurisicobeoordeling voor humane cellen genetisch gemodificeerd met virale vectoren afgeleid van humaan immunodeficiëntievirus 1 en gepseudotypeerd met Vesicular stomatitis virus glycoproteïne (VSV-G), waarbij geen risico bestaat op de vorming van replicatiecompetent virus en waarbij residuele infectieuze SIN lentivirale partikels in het medisch product aanwezig kunnen zijn.

### 1. KENMERKEN VAN DE GEBRUIKTE GGO'S EN HUN INTRODUCTIE

#### 1.1 Het uitgangsgenoom

##### *Humane cellen*

De humane cellen zijn afkomstig van de proefpersoon zelf (autoloog) dan wel van een donor (allogeen).

##### *Humaan immunodeficiëntievirus*

De lentivirale vector is gebaseerd op humaan immunodeficiëntievirus 1 (HIV-1). Dit virus behoort tot de familie *Retroviridae* en het genus *Lentivirus*. Het wildtype genoom bevat negen open leesramen coderend voor de structurele genen *gag*, *pol* en *env*, de regulatoire genen *tat* en *rev* en de accessoire genen *vif*, *vpr*, *nef* en *vpu*. Aan het uiteinde van het genoom bevinden zich aan weerszijden de *Long Terminal Repeats* (LTR's), welke een rol spelen bij reverse transcriptie, integratie van het provirus in het genoom van de gastheercel en regulatie van de synthese van het lentivirale RNA. Verder bevat het genoom cis-acterende sequenties betrokken bij virale replicatie, packaging en genexpressie.

Het gastheerbereik van HIV is beperkt tot mensen en apen. HIV wordt verspreid via seksueel contact, bloedtransfusie, besmette injectiespuiten en van moeder naar kind gedurende de zwangerschap, bevalling en via borstvoeding. Infectie met HIV kan resulteren in AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Een HIV infectie wordt doorgaans onder controle gehouden met behulp van antiretrovirale medicatie.

#### 1.2 De modificatie

Het gebruikte transgen codeert niet voor sequenties die in staat zijn de replicatiedeficiënte lentivirale vector te complementeren. De expressiecassette bevat geen schadelijke sequenties.

#### 1.3 Het ggo

##### *Constructie van de virale vector*

De gebruikte virale vector is een derde generatie lentivirale vector gebaseerd op HIV-1. De LTR's in het virale vectorgenoom dienen zelf-inactiverend (SIN) te zijn. De gebruikte productiecellen zijn vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2 en andere relevante lentivirussen die kunnen leiden tot complementatie dan wel recombinatie van de lentivirale vector. De virale vector is gepseudotypeerd met Vesicular stomatitis virus glycoproteïne (VSV-G).

##### *Constructie van de genetisch gemodificeerde cellen*

Voor de constructie van de genetisch gemodificeerde cellen is een replicatiedeficiënte lentivirale vector gebruikt. Het virusdeeltje kan slechts éénmaal een cel infecteren, waardoor het effect uitdovend zal zijn. Met de virusdeeltjes worden cellen van de proefpersoon dan wel de donor *ex vivo* getransduceerd waarna het virale vectorgenoom stabiel geïntegreerd wordt in het genomisch DNA van de cel.

##### *Virulentie en stabiliteit van het ggo*

Het ggo bestaat uit *ex vivo* lentiviraal getransduceerde humane cellen. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen gedurende lange tijd in de proefpersoon aanwezig blijven. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen vanuit de proefpersoon in het milieu terechtkomen en verspreiden naar derden via bloed, lymfe of excreta. Echter, de cellen kunnen buiten het lichaam van de gastheer (de proefpersoon) niet overleven.

Er kunnen als restant van het productieproces residuele infectieuze virusdeeltjes aanwezig zijn in het toe te dienen medisch product. Deze residuele virusdeeltjes zijn replicatiedeficiënt en zullen in het lichaam van de proefpersoon worden afgebroken. De residuele virusdeeltjes kunnen vanuit de proefpersoon verspreiden naar derden via bloed-bloed contact of contacttransmissie (bijvoorbeeld



door het met besmette handen aanraken van de slijmvliezen van oog, neus of mond).

## **1.4 Werkzaamheden**

### *Productie*

De productie van de genetisch gemodificeerde lentivirale partikels en de genetisch gemodificeerde humane cellen maakt geen onderdeel uit van de aanvraag. De genetisch gemodificeerde lentivirale partikels en de genetisch gemodificeerde humane cellen zijn geproduceerd onder (*current*) *Good Manufacturing Practice* (GMP) dan wel onder de principes van (*current*) GMP.

Het productieproces is van dusdanige aard dat er residuele infectieuze lentivirale partikels aanwezig kunnen zijn in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend. Met het medisch product wordt hierna derhalve gedoeld op de genetisch gemodificeerde humane cellen, inclusief mogelijk aanwezige residuele infectieuze lentivirale partikels. In het medisch product zijn maximaal  $10^{12}$  residuele infectieuze lentivirale partikels aanwezig. Er is geen replicatiecompetent lentivirus aanwezig in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend.

### *Transport*

Intern transport van het medisch product vindt plaats in een gesloten, breukvaste, lekdichte verpakking. Intern transport van monsters afkomstig van de proefpersonen die het medisch product kunnen bevatten, vindt plaats conform het transport van reguliere patiëntenmonsters.

### *Opslag*

Het medisch product wordt opgeslagen in een gesloten, breukvaste, lekdichte dubbele houder in een ruimte met beperkte toegang. Monsters afkomstig van de proefpersonen die het medisch product kunnen bevatten, worden opgeslagen conform de opslag van reguliere patiëntenmonsters.

### *Preparatie en toediening*

Preparatie en toediening van het medisch product vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.

### *Monsterafname en verwerking*

Afnemen van monsters van de proefpersonen die het medisch product kunnen bevatten en verwerking van die monsters vinden plaats conform standaard ziekenhuishygiënische maatregelen.

### *Afvalverwerking en besmet materiaal*

Afval dat het medisch product bevat dan wel in aanraking is geweest met het medisch product gedurende preparatie en toediening, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo's bevat. Afval van monsters, van monsterafname en van verwerking van monsters afkomstig van de proefpersonen die het medisch product kunnen bevatten, wordt afgevoerd als specifiek ziekenhuisafval dan wel als afval dat ggo's bevat.

Niet wegwerpbaar materiaal worden gedesinfecteerd met een geschikt gevalideerd desinfectans, dan wel geautoclaveerd. In geval van morsen worden besmette oppervlakken gedesinfecteerd met een geschikt gevalideerd desinfectans.

## **1.5 Interactie met het milieu**

De getransduceerde cellen kunnen buiten de gastheer (de proefpersoon) niet overleven. In de getransduceerde cellen is de virale vector stabiel geïntegreerd. De residuele virusdeeltjes kunnen gedurende beperkte tijd in de gastheer (de proefpersoon) infectieus blijven. Vanuit de proefpersoon kunnen deze deeltjes naar derden worden verspreid via bloed-bloed contact of contacttransmissie.

## **2. MILIEURISICOBEOORDELING**

De milieurisicobeoordeling is een technisch-wetenschappelijk werkproces waarbij de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu die verbonden zijn aan de werkzaamheden inzichtelijk worden gemaakt.



## **2.1 Algemeen**

In de milieurisicobeoordeling wordt beoordeeld of en hoe derden en niet-doelwitorganismen blootgesteld kunnen worden aan het ggo, en of vervolgens transmissie van het ggo naar derden en niet-doelwitorganismen op kan treden. Daarnaast wordt ook in beschouwing genomen welke schadelijke effecten op kunnen treden als het ggo wordt overgedragen naar derden of niet-doelwitorganismen.

## **2.2 Het ggo**

### *Het medisch product*

Het ggo bestaat uit humane cellen welke getransduceerd zijn met een replicatiedeficiënte lentivirale vector. Er kunnen residuele infectieuze virusdeeltjes aanwezig zijn in het toe te dienen medisch product.

## **2.3 Mogelijke schadelijke effecten van het ggo en de evaluatie van de mogelijke gevolgen van deze effecten**

### *Schadelijke effecten gerelateerd aan de persistentie van de genetisch gemodificeerde humane cellen*

Na transductie van de cel zal de virale vector in het gastheergenoom integreren. Hierdoor bestaat de kans op ontregeling van genen betrokken bij proliferatie waardoor tumoren kunnen ontstaan. De expressiecassette bevat geen schadelijke sequenties, waardoor mogelijke schadelijke effecten die zouden kunnen optreden door expressie van de genproducten zoals aanwezig in de expressiecassette niet worden verwacht.

### *Schadelijke effecten gerelateerd aan recombinatie met of complementatie van virale sequenties uit het geïntegreerde construct dan wel de residuele deeltjes*

Het virale vectorgenoom kan in theorie recombineren indien een lentivirus in dezelfde cel aanwezig is als het vectorgenoom. Hierdoor is er een theoretische kans op het ontstaan van recombinant, replicatiecompetent virus en verspreiding naar derden en niet-doelwitorganismen, waarbij mogelijke schadelijke effecten die dientengevolge zouden kunnen optreden afhankelijk zullen zijn van de eigenschappen van de gevormde deeltjes.

De verloren functies van het virale vectorgenoom kunnen in theorie gecompenseerd worden indien een lentivirus in dezelfde cel aanwezig is als het vectorgenoom. De expressie-producten van het wildtype virus kunnen in dat geval gebruikt worden door de vector, wat de replicatiedeficiënte vector de mogelijkheid biedt te repliceren en andere cellen te infecteren. Hierdoor is er een theoretische kans op verspreiding naar derden en niet-doelwitorganismen, waarbij mogelijke schadelijke effecten die dientengevolge zouden kunnen optreden afhankelijk zullen zijn van de eigenschappen van de gevormde deeltjes.

### *Schadelijke effecten gerelateerd aan residuele lentivirale deeltjes*

Indien residuele, infectieuze virusdeeltjes een gastheercel van een derde of niet-doelwitorganisme transduceren zal de virale vector in het gastheergenoom integreren. Hierdoor bestaat de kans op ontregeling van genen betrokken bij proliferatie waardoor tumoren kunnen ontstaan. De expressiecassette bevat geen schadelijke sequenties, waardoor mogelijke schadelijke effecten die zouden kunnen optreden door expressie van de genproducten zoals aanwezig in de expressiecassette niet worden verwacht.

### *Kiambaantransmissie*

Residuele infectieuze deeltjes kunnen zich in het lichaam van de proefpersoon verspreiden en kunnen in theorie kiembaancellen transduceren. Na transductie van een kiembaancel kan de virale vector in het gastheergenoom integreren. Mogelijke schadelijke effecten die dientengevolge zouden kunnen optreden zullen afhankelijk zijn van het virale vectorgenoom en de plaats van integratie in het gastheergenoom.



## 2.4 Waarschijnlijkheid van het optreden van het schadelijke effect

### *Waarschijnlijkheid dat schadelijke effecten gerelateerd aan persistentie van de genetisch gemodificeerde humane cellen zullen optreden*

Genetisch gemodificeerde cellen kunnen gedurende lange tijd in de proefpersoon aanwezig blijven. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen vanuit de proefpersoon in het milieu terechtkomen via bloed, lymfe of excreta. De genetisch gemodificeerde cellen kunnen onder andere verspreid worden naar derden via accidentele injectie of contact met een open wond of het slijmvlies van de ogen, neus en mond. De kans op nadelige effecten van de genetisch gemodificeerde cellen in het milieu is verwaarloosbaar omdat de cellen buiten het lichaam van de gastheer (de proefpersoon) niet kunnen overleven. Indien de genetisch gemodificeerde cellen in een ander individu dan de proefpersoon terechtkomen, dan zullen deze cellen doorgaans vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen. Behalve deze afweerreactie zijn hierbij geen bijwerkingen te verwachten.

Indien de genetisch gemodificeerde cellen in een immuungecompromiteerd persoon terechtkomen dan bestaat er een theoretische kans dat deze cellen in deze persoon kunnen persisteren. In dit geval kunnen dezelfde effecten optreden als in de proefpersoon. Doordat de hoeveelheid genetisch gemodificeerde cellen in derden vele malen kleiner zal zijn dan in de proefpersoon en er geen sprake is van preconditionering in derden, wordt de kans op negatieve effecten verwaarloosbaar geacht.

Geconcludeerd wordt dat de waarschijnlijkheid van het optreden van mogelijke schadelijke effecten gerelateerd aan persistentie van de genetisch gemodificeerde humane cellen verwaarloosbaar is.

### *Waarschijnlijkheid van de kans op mobilisatie van of recombinatie met de virale vector dan wel het geïntegreerde construct met andere virussen*

Wanneer co-infectie optreedt van dezelfde gastheercel kan complementatie optreden, waarbij het geïntegreerde vectorgenoom gemobiliseerd kan worden. Aangezien de vector voorzien is van een SIN-deletie in de LTR, wordt de kans op mobilisatie na integratie in het genoom van de gastheercel aanzienlijk verminderd. Ook zou bij co-infectie met HIV recombinatie kunnen optreden met de vector, waarbij theoretisch een recombinant HIV kan ontstaan. Het is zeer onwaarschijnlijk dat in de getransduceerde cellen recombinatie optreedt tussen de lentivirale vector en humane lentivirussen die mogelijk in de cellen aanwezig kunnen zijn, aangezien de mate van homologie tussen deze virussen gereduceerd is door deleties en mutaties in de virale vector. Voor zowel mobilisatie (door complementatie) als recombinatie dient de lentivirale vector dezelfde cel te infecteren als HIV. Daarnaast zal eventuele recombinatie meestal resulteren in een slecht replicerend, of zelfs replicatiedeficient virus, aangezien opname van vectorsequenties in HIV zeer waarschijnlijk de expressie van de virale genen zal verstoren en een negatief effect zal hebben op het inpakken van het virale genoom in virusdeeltjes door het toenemen van de genoomgrootte. Verder wordt bij HIV-geïnfekteerden antiretrovirale therapie toegepast, hetgeen niet alleen het HIV remt, maar ook een eventuele infectie met de lentivirale vector en daarmee de kans op mobilisatie en recombinatie nog verder verkleint. In theorie is er ook een mogelijkheid tot het ontstaan van replicatiecompetent virus door recombinatie van de virale vector met humane endogene retrovirale (HERV) sequenties. HERV sequenties zijn aanwezig in het humane genoom. Door accumulatie van vele inactiverende mutaties coderen deze sequenties niet voor replicatiecompetente HERVs. Voor recombinatie tussen de virale vector en HERV sequenties is de aanwezigheid van sequentiehomologie noodzakelijk. Aangezien er beperkte sequentiehomologie aanwezig is en de virale vector slechts een gedeelte van het virale genoom bevat, is het onwaarschijnlijk dat recombinatie met HERV sequenties zal plaatsvinden.

De kans dat er recombinatie dan wel complementatie optreedt in de proefpersoon dan wel in derden, en dat hieruit schadelijke effecten voortvloeien is op grond van de bovenstaande overwegingen verwaarloosbaar.

### *Waarschijnlijkheid van de kans op schadelijke effecten gerelateerd aan residuele lentivirale virusdeeltjes*

Residuele virusdeeltjes kunnen gedurende beperkte tijd in de gastheer (de proefpersoon) infectieus blijven. Vanuit de proefpersoon kunnen deze deeltjes naar derden worden verspreid via bloed-bloed contact of contacttransmissie, waarbij de kans op transmissie van virusdeeltjes naar derden het grootst wordt geacht bij contact met bloed van de proefpersoon.

Voor VSV-G gepseudotyperde lentivirale vectordeeltjes wordt aangenomen dat in de proefpersoon de reductiefactor per uur in het minst gunstige geval 6 bedraagt. Indien wordt uitgegaan van een maximaal aantal van  $10^{12}$  virusdeeltjes in het medisch product, zal het volgens theoretische berekeningen 12 uur duren alvorens het aantal deeltjes de grenswaarde van 0,01 vectordeeltje bereikt (voor



een uitgebreide berekening en onderbouwing zie COGEM advies CGM/200507-01). Uit voorzichtigheidsoverwegingen wordt aangenomen dat na 16 uur de kans op overdracht van virusdeeltjes vanuit de proefpersoon verwaarloosbaar is.

### *Waarschijnlijkheid van kiembaantransmissie*

De hoeveelheid residuele deeltjes aanwezig in proefpersonen die behandeld worden met *ex vivo* getransduceerde cellen vervaardigd met lentivirale vectordeeltjes zal met de tijd afnemen ten gevolge van biologisch verval, inactivatie en afbraak in het lichaam van de proefpersoon. Studies bij muizen, waaraan VSV-G gepseudotyperde lentivirale vectordeeltjes intraveneus waren toegediend hebben laten zien dat de vectordeeltjes niet via de kiembaan worden overgedragen. Op basis van bovenstaande wordt de kans dat kiembaantransmissie optreedt verwaarloosbaar geacht.

### **2.5 Schatting van het algehele risico van het ggo**

In de bovenstaande overwegingen wordt geconcludeerd dat de risico's voor de mens en het milieu bij toepassing van de genetisch gemodificeerde cellen verwaarloosbaar zijn. Schadelijke effecten van residuele lentivirale virusdeeltjes die via bloed-bloedcontact of contacttransmissie naar derden kunnen worden overgedragen kunnen niet volledig worden uitgesloten.

### **2.6 Maatregelen voor risicobeheer**

Op basis van het bovenstaande worden, ten einde de overdracht van residuele lentivirale virusdeeltjes naar derden te beperken, de volgende risicobeheersmaatregelen opgelegd:

- na toediening van het medisch product blijft de proefpersoon minimaal 16 uur in het ziekenhuis opgenomen, zodat de standaard ziekenhuishygiënische maatregelen in acht genomen kunnen worden;
- na toediening van het medisch product wordt de infuusinsteekplaats met een adequate methode gedesinfecteerd om resterende virusdeeltjes te inactiveren, en worden standaard ziekenhuishygiënische maatregelen tijdens de verzorging van de proefpersoon in acht genomen;
- proefpersoon, medisch personeel en bezoekers worden voorgelicht hoe de eerste 16 uur na toediening van het medisch product er ten aanzien van wondverzorging en besmet materiaal moet worden omgegaan.

Met inachtneming van deze risicobeheersmaatregelen wordt het algehele milieurisico van de toepassing van het ggo verwaarloosbaar.

## **3. CONCLUSIES VAN MOGELIJKE MILIEUEFFECTEN VAN DE INTRODUCTIE**

In bijlage II, onder D1, van de Richtlijn 2001/18 wordt een aantal punten opgesomd die, waar passend, dienen als basis voor de conclusies over de mogelijke milieueffecten van de voorgenomen introductie van de ggo's in het milieu. Voor de volledigheid van de risicobeoordeling worden al deze punten hieronder opgesomd met hun bijbehorende conclusies.

### **3.1 Waarschijnlijkheid dat het ggo in natuurlijke habitats persistent en invasief wordt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie**

De waarschijnlijkheid dat de genetisch gemodificeerde cellen persistent en invasief worden is verwaarloosbaar, omdat de genetisch gemodificeerde cellen op zichzelf, buiten de proefpersoon, niet levensvatbaar zijn. De genetisch gemodificeerde cellen zullen in derden naar verwachting geen verhoogde persistentie of invasiviteit hebben in vergelijking met niet gemodificeerde cellen. Het risico dat de genetisch gemodificeerde cellen in natuurlijke habitats persistent en invasief worden is verwaarloosbaar.

De kans dat residuele infectieuze deeltjes die mogelijk aanwezig zijn ten tijde van toediening persistent en invasief worden is verwaarloosbaar. Het betreft immers replicatiedeficiënte lentivirale virusdeeltjes. Een virusdeeltje kan slechts éénmaal een cel infecteren, waardoor het effect uitdovend zal zijn.

### **3.2 Selectieve voordelen of nadelen die op het ggo worden overgedragen en de waarschijnlijkheid dat zulks geschiedt onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie(s)**

De waarschijnlijkheid van een verhoogd selectief voordeel bij toepassing van het ggo is verwaarloosbaar. De genetisch gemodificeerde cellen zijn op zichzelf, buiten de proefpersoon, niet levensvatbaar en zullen in het milieu niet persisteren. De genetisch gemodificeerde cellen zullen in derden naar verwachting geen selectieve voordelen hebben in vergelijking met niet gemodificeerde cellen. De



residuele infectieuze virusdeeltjes die mogelijk aanwezig zijn ten tijde van toediening zijn replicatiedeficiënt. Het virusdeeltje kan slechts éénmaal een cel infecteren, waardoor het effect uitdovend zal zijn. Derhalve zijn de risico's van selectieve voordelen of nadelen die op het ggo zijn overgedragen verwaarloosbaar.

### ***3.3 Kans op genoverdracht op andere soorten onder de omstandigheden van de voorgestelde introductie van het ggo en selectieve voordelen of nadelen die op deze soorten worden overgedragen***

De voor de vervaardiging gebruikte virale vector is stabiel geïntegreerd in het cellulaire genoom. In het medisch product kunnen replicatiedeficiënte virusdeeltjes aanwezig zijn. Er is echter geen replicatiecompetent lentivirus aanwezig in het medisch product dat aan de proefpersoon wordt toegediend. De kans dat er recombinatie dan wel complementatie optreedt in de proefpersoon dan wel in derden, en dat hieruit schadelijke effecten voortvloeien is verwaarloosbaar.

### ***3.4 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen het ggo en doelwitorganismen (indien van toepassing)***

Het doelwitorganisme van een klinische studie is de proefpersoon. Proefpersonen vallen buiten het beoordelingskader van de Richtlijn 2001/18. De mogelijke risico's, eventuele voordelen voor de proefpersonen en andere medisch ethische aspecten verbonden aan klinische studies worden beoordeeld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en worden door de CCMO getoetst volgens de criteria van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

### ***3.5 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde milieueffecten van de directe en indirecte interacties tussen het ggo en niet-doelwitorganismen, inclusief de effecten op de populatie van concurrenten, prooien, gastheren, symbionten, predatoren, parasieten en ziekteverwekkers***

De werkzaamheden vinden plaats in een gecontroleerde ziekenhuissetting waardoor er geen sprake is van direct of indirect contact tussen de gemodificeerde cellen en het milieu anders dan mensen. Mogelijke gevolgen zijn daarom niet aan de orde in geval van cellen. De residuele infectieuze virusdeeltjes die mogelijk aanwezig zijn ten tijde van toediening zijn replicatiedeficiënt. Deze deeltjes kunnen enkel via bloed-bloed contact of contacttransmissie naar niet-doelwitorganismen worden overgedragen. Dat is gezien de gecontroleerde ziekenhuissetting waarin de werkzaamheden plaatsvinden niet aan de orde.

### ***3.6 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de menselijke gezondheid van mogelijke directe en indirecte interacties tussen het ggo en personen die werken met, in contact komen met of in de nabijheid komen van de ggo-introductie(s)***

De kans op nadelige effecten van de genetisch gemodificeerde cellen in het milieu is verwaarloosbaar omdat de cellen buiten het lichaam van de gastheer (de proefpersoon) niet kunnen overleven. Indien de genetisch gemodificeerde cellen in een ander individu dan de proefpersoon terechtkomen, dan zullen deze cellen doorgaans vernietigd worden door de afweerreactie tegen deze lichaamsvreemde cellen. De kans dat derden geïnfecteerd raken met de genetisch gemodificeerde cellen én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden is verwaarloosbaar.

Schadelijke effecten van residuele lentivirale virusdeeltjes die via bloed-bloedcontact of contacttransmissie naar derden kunnen worden overgedragen kunnen niet volledig worden uitgesloten. De kans hierop is beperkt door de voorgeschreven risicobeheersmaatregelen. Met inachtneming van deze risicobeheersmaatregelen is de kans dat derden geïnfecteerd raken met residuele lentivirale partikels én dat daardoor een schadelijk effect kan optreden verwaarloosbaar.

### ***3.7 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op de gezondheid van dieren en effecten op de voeder/voedselketen van consumptie van het ggo en alle daarvan afgeleide producten indien deze voor diervoeder bestemd zijn***

Consumptie dan wel toepassing als diervoeder vindt niet plaats. Mogelijke gevolgen zijn daarom niet aan de orde.



---

### ***3.8 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde effecten op biogeochemische processen die veroorzaakt worden door mogelijke directe en indirecte interacties tussen het ggo en doelwit- en niet-doelwitorganismen in de nabijheid van de ggo-introductie(s)***

De werkzaamheden vinden plaats in een gecontroleerde ziekenhuissetting waardoor er geen sprake is van direct of indirect contact tussen de gemodificeerde cellen en het milieu anders dan mensen. Residuele virusdeeltjes zullen, zoals kenmerkend is voor virussen, buiten een gastheer geen activiteit vertonen. Mogelijke gevolgen zijn daarom niet aan de orde.

### ***3.9 Mogelijke onmiddellijke en/of vertraagde, directe en indirecte milieueffecten van de specifieke technieken die voor het beheer van de ggo's worden gebruikt, indien deze verschillen van de voor non-ggo's gebruikte technieken (mogelijke verandering in de staande medische praktijk)***

Toepassing van het ggo zal niet leiden tot veranderingen in de medische praktijk die nadelige effecten hebben op mens en milieu.