

RISICO'S VOOR MENS EN MILIEU BIJ GENTHERAPIEONDERZOEK: WAT IS AANVAARDBAAR?



SAMENVATTING

Er vindt wereldwijd en in Nederland steeds meer onderzoek plaats naar gentherapie. Bij gentherapie worden genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) toegepast. Dit zijn bijvoorbeeld genetische gemodificeerde (gg-) virussen die gericht worden ingezet om tumorcellen te vernietigen. Gentherapieën kunnen mogelijk veel gezondheidswinst opleveren. Vandaar dat er meer ruimte wordt gegeven aan innovatie binnen het gentherapieonderzoek. Anderzijds, zijn er aan het inzetten van ggo's als gentherapie bij mensen *mogelijk* ook risico's verbonden voor mensen buiten het onderzoek en het milieu. Stel, bijvoorbeeld, dat gg-virussen zich zouden verspreiden en ziekteverschijnselen zouden veroorzaken.

Tot op heden is gentherapieonderzoek alleen toegestaan als de risico's voor mens en milieu (vanaf hier; milieurisico's) 'verwaarloosbaar klein' zijn. Om ruimte te geven aan innovatie, is het volgens de Nederlandse regelgeving ook mogelijk om gentherapieonderzoek met iets grotere milieurisico's toe te staan, mits deze 'aanvaardbaar' zijn. Daarbij is het de vraag, hoe af te wegen wat 'aanvaardbaar' is. Ter voorbereiding van mogelijke toekomstige casussen waarbij de aanvaardbaarheid van milieurisico's zal moeten worden afgewogen, heeft het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) aan de COGEM gevraagd om in kaart te brengen welke elementen een rol zouden moeten spelen bij deze afweging.

Deze signalering is een antwoord op dit verzoek. Het beschrijft een afwegingskader, met als doel structuur, consistentie en transparantie te bieden als afgewogen dient te worden of bepaalde milieurisico's bij gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' zijn. Het afwegingskader is geformuleerd vanuit drie uitgangspunten; 1) Het is de verwachting dat een vergunningaanvraag voor gentherapieonderzoek op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, alleen in uitzonderlijke gevallen ingediend zal worden; 2) Het vergunningbesluit betreft een proportionaliteitsafweging; de argumenten om een onderzoek niet uit te voeren (zoals het milieurisico), moeten worden afgewogen tegen de baten van een onderzoek. 3) Het is niet mogelijk een kwantitatieve, generieke grens of drempelwaarde in te stellen om vast te leggen welke milieurisico's aanvaardbaar zijn, zoals bijvoorbeeld wordt gehanteerd in de Kaderrichtlijn Water om het maximaal toelaatbare risico op infectie vast te leggen. Milieurisico's bij gentherapieonderzoek worden namelijk kwalitatief in kaart gebracht, en kunnen sterk van aard en omvang verschillen. Een milieurisico kan bijvoorbeeld betrekking hebben op mensen of op dieren. Daarnaast kan er onzekerheid zijn over de *kans* dat een schadelijk effect optreedt, en over de *ernst* van het effect.

Het afwegingskader bestaat uit vier verschillende stappen: 1) het nagaan of er aan de gestelde voorwaarden voor het onderzoek is voldaan, waaronder aan de gestelde



kwaliteitseisen van het onderzoek en de vereiste milieurisicobeoordeling; 2) het identificeren van argumenten voor en tegen het uitvoeren van het desbetreffende gentherapieonderzoek (afwegingselementen); 3) het afwegen van de voor- en tegenargumenten om tot een conceptbesluit te komen; 4) het inventariseren van verschillende perspectieven, anders dan die van de vergunningaanvrager en de beoordelaar, op het conceptbesluit. In het afwegingskader staat stap 2 centraal, omdat hier specifiek antwoord wordt gegeven op de vraag van het Ministerie van IenW om in kaart te brengen welke afwegingselementen hierbij relevant zijn. Dit zijn zowel argumenten vóór het uitvoeren van het onderzoek welke te maken hebben met de gezondheidswinst die de te onderzoeken gentherapie kan opleveren, als argumenten tegen het onderzoek welke voornamelijk mogelijke milieurisico's betreffen. Het afwegingskader dient consistentie te bieden in het meewegen van argumenten, maar ook flexibel te zijn omdat de relevantie van de afwegingselementen afhangt van de specifieke vergunningaanvraag.

In dit rapport worden de afwegingselementen vertaald naar een vragenlijst voor de vergunningaanvrager om alle informatie in te winnen die nodig is om af te wegen of er een vergunning verleend moet worden.

Tenslotte beschrijft dit rapport de expertise die nodig is om het beschreven afwegingskader toe te kunnen passen. Er is bijvoorbeeld expertise nodig om de mogelijke baten van het onderzoek te kunnen beoordelen of expertise op het gebied van milieurisico's bij gentherapieën. Deze expertise is ook noodzakelijk om de informatie die de aanvrager aanlevert te kunnen toetsen.



BEGRIPPENLIJST

Afwegingselementen: Redenen om een gentherapieonderzoek wel of niet uit te voeren die relevant zijn voor de afweging of een milieurisico bij een gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' is.

Afwegingskader: Een kadering die structuur geeft aan het maken van een afweging. Het afwegingskader dat in deze signalering beschreven staat, is erop gericht om structuur te geven aan de afweging of een bepaald milieurisico bij gentherapieonderzoek aanvaardbaar is.

Ggo's: Afkorting van 'genetisch gemodificeerde organismen': organismen (een plant, schimmel, bacterie, virus of dier) die genetisch zijn gemodificeerd. Ggo's die bijvoorbeeld bij gentherapieonderzoek worden toegepast zijn gg-virussen die worden gebruikt om genetisch materiaal in menselijke cellen in te brengen.

Gentherapieonderzoek: Er zijn verschillende definities van gentherapieonderzoek, in deze signalering wordt de volgende definitie aangehouden: onderzoek in mensen waarbij handelingen uitgevoerd worden met een genetisch gemodificeerd organisme (ggo's), of waarbij genetisch gemodificeerde cellen in het menselijk lichaam kunnen ontstaan of waarbij wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal van menselijke cellen. Onderzoek in mensen wordt ook wel klinisch onderzoek genoemd.

Grenswaarden: Deze waarden representeren een bepaald maximaal toegestaan risico. In de richtlijn voor veilig drinkwater is bijvoorbeeld het maximaal toegestane risico op een microbiële infectie vastgelegd.¹

Klinisch onderzoek: Onderzoek met mensen.

Milieurisico: Het risico op schade aan mens en milieu dat gepaard kan gaan met het inzetten van ggo's. Bij gentherapieonderzoek hebben de mogelijke risico's voor mens en milieu voornamelijk betrekking op mensen buiten de onderzoeksdeelnemer (derden) en dieren. In het kader van de ggo-regelgeving worden mensen buiten de onderzoeksdeelnemer als integraal onderdeel van het milieu beschouwd.

Milieurisicobeoordeling: De beoordeling van het risico voor mens en milieu bij een bepaalde toepassing van ggo's, zoals gentherapieonderzoek. Het is een centraal element van het vergunningenproces.

Vergunning voor onderzoek met ggo's: Voor het uitvoeren van gentherapieonderzoek (waarbij ggo's worden toegepast; zie definitie van gentherapie hierboven) is in



Nederland een vergunning nodig, zoals is vastgelegd in de Wet Milieubeheer. Onder de Wet Milieubeheer valt het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Besluit ggo) en de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Regeling ggo). De vergunning die nodig is voor gentherapieonderzoek wordt ook wel de ggo-vergunning genoemd, in deze signalering wordt er op deze vergunning gedoeld als er 'vergunning' genoemd wordt.



INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	2
Begrippenlijst	4
1. Inleiding	8
1.1 Aanleiding	8
1.2 Vergunning nodig voor onderzoek met ggo's om veiligheid mens en milieu te waarborgen	10
1.3 Doel en afbakening signalering	12
1.4 Opzet van de signalering	13
2. Vergunningverlening & de milieurisicobeoordeling	15
2.1 De vergunning zal voornamelijk van toepassing zijn op gg-virussen die kunnen repliceren	16
2.2 Vergunningen voor onderzoek met ggo's in mensen	17
2.3 Milieurisicobeoordeling: de kans op blootstelling x het (schadelijke) effect	18
3. Keuze voor een afwegingskader om 'aanvaardbaarheid' van milieurisico te bepalen	22
3.1 Gebruik van afwegingskader	22
3.3 Uitgangspunten bij het opstellen van het afwegingskader	23
3.4 Het beoordelen van de baten van gentherapieonderzoek	25
3.5 Het afwegingskader is gebaseerd op het Integraal Ethisch Toetsingskader (IETK) uit 2003	25
4. Het Afwegingskader	27
4.1. Stap 1. Voorwaarden voor het in behandeling nemen van vergunningaanvraag	28
4.2. Stap 2. Het identificeren van argumenten vóór en tegen het afgeven van een vergunning	32
4.2.1. Identificeren van argumenten vóór het geven van een vergunning	34
4.2.2. Identificeren van argumenten tegen het geven van een vergunning	37
4.2.3. De rol van fundamentele overwegingen in de afweging of een milieurisico aanvaardbaar is	41
4.3. Stap 3. Afweging van de voor- en tegenargumenten	42
4.3.1. Onzekerheid bij verwachtingen gentherapieonderzoek en het milieurisico	44
4.3.2. Grenzen aan een proportionaliteitsafweging	44

4.4.	Stap 4. Het inventariseren van verschillende zienswijzen betreffende het conceptbesluit	45
4.4.1	Huidige procedure om formeel te reageren op conceptbesluit overheid	45
4.4.2	Actief verzamelen van verschillende perspectieven op de vergunningaanvraag	46
5.	Vragen aan de vergunningaanvrager	48
6.	Vergunningprocedure en benodigde expertise voor het afwegen van een 'aanvaardbaar' milieurisico	50
6.1	Procedurele invulling voor het nagaan voorwaarden vergunning	50
6.2	Benodigde expertise om tot een oordeel over 'aanvaardbaar' risico te komen	52
6.3	Milieurisico's van ggo-toepassingen buiten medisch onderzoek mogelijk ook 'aanvaardbaar'	53
7.	Concluderend: Aandachtspunten bij verdere invulling van de vergunningsprocedure	54
	Bijlage A - Tien uitgangspunten veiligheids- en risicodomein	56
	Bijlage B - Criteria voor beoordeling onderzoeksprotocol als onderdeel van medisch-ethische toetsing	57
	Bijlage C – Adviesvraag Minister IenW	59

1

INLEIDING

1.1 AANLEIDING

Gentherapie wordt op veel verschillende manieren toegepast in medisch onderzoek, bijvoorbeeld bij mogelijke behandelingen voor bloedkanker of monogenetische erfelijke ziektes, zoals taaislijmziekte of hemofilie. In de afgelopen decennia is het aantal gentherapieonderzoeken sterk toegenomen: in 2004 werden er wereldwijd 918 klinische onderzoeken naar gentherapiebehandelingen uitgevoerd², in 2012 waren dat er 1.843³ en in 2021 waren er 3.130 klinische onderzoeken gaande.⁴ In Nederland worden er ten tijde van deze signalering 38 klinische onderzoeken uitgevoerd, waarvan de meeste gericht zijn op de behandeling van kanker.^a

De term ‘gentherapie’ slaat niet alleen op behandelingen waarbij genetisch materiaal wordt ingebouwd in het genoom van mensen^b, - waar de term haar oorsprong vindt -, maar op alle behandelingen waarbij ggo's worden toegepast. Alle medische ggo-toepassingen bij mensen vallen onder de juridische definitie van ‘gentherapie’, zoals die ook in deze signalering wordt gehanteerd, zijnde:

“Klinisch onderzoek in mensen waarbij handelingen uitgevoerd worden met een genetisch gemodificeerd organisme (ggo), of waarbij genetisch gemodificeerde cellen in het menselijk lichaam kunnen ontstaan of waarbij wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal van menselijke cellen”.^{c,d}

Tot op heden is er in Nederland alleen een vergunning afgegeven voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) als de risico's voor mens en milieu (inclusief dieren) ‘verwaarloosbaar klein’ zijn; als er geen reden is om aan te nemen dat er sprake is van een milieurisico. In de praktijk van de milieurisicobeoordeling is een risico nooit kleiner dan ‘verwaarloosbaar klein’, omdat de afwezigheid van

a The Journal of Gene Medicine Clinical Trial Site, Per country overview, <https://a873679.fmphost.com/fmi/webd/GTCT>. De definitie van gentherapie die in dit overzicht in de Journal of Gene Medicine wordt gehandhaafd is smaller. Desalniettemin geeft het een algemeen beeld van de recente toename in gentherapieonderzoeken. Of er verwacht kan worden dat het aantal gentherapieën zal blijven toenemen, wordt momenteel onderzocht in het kader van een andere signalering van de COGEM over gentherapie.

b Deze signalering richt zich alleen op gentherapie bij mensen en laat gentherapie bij dieren buiten beschouwing

c Dit is ook de definitie van gentherapie die Loket Gentherapie, dat fungeert als het contactpunt voor de vergunningverlening van gentherapieonderzoek in Nederland, hanteert; zie <https://loketgentherapie.nl>

d In deze signalering wordt over ggo's in medisch onderzoek (of: gentherapieonderzoek) gesproken als zijnde al het medisch onderzoek dat onder de ggo-regelgeving valt – dat betreft ook toepassingen van ‘naakt DNA’ bijvoorbeeld, ook al is dat strikt genomen geen ‘ggo’.

een risico per definitie nooit aangetoond kan worden. Er kan immers wetenschappelijk niet bewezen worden dat een risico niet bestaat.

Volgens de Nederlandse regelgeving is het echter ook mogelijk om een vergunning voor werkzaamheden met ggo's af te geven indien de risico's voor mens en milieu 'aanvaardbaar' worden geacht.⁵ Dat betekent dat er, meer risico bij het werken met ggo's zou kunnen worden toegestaan dan dat nu het geval is.

De aanleiding voor het benoemen van 'aanvaardbare' risico's als acceptabel, staat beschreven in de toelichting bij het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Besluit ggo), waarin de wettelijke regels voor werkzaamheden met ggo's zijn vastgelegd:

"De aanleiding voor het hier benoemen van aanvaardbare risico's als acceptabel om tot vergunningverlening over te gaan, is de recente ontwikkeling die zich bijvoorbeeld voordoet bij gentherapie-toepassingen. Er komen namelijk steeds meer toepassingen die gebruik maken van (gedeeltelijk) replicatiecompetente vectoren.^e Aan dergelijke activiteiten zijn mogelijk geen verwaarloosbare maar aanvaardbare risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu verbonden. De Minister van IenW wil toepassingen met een aanvaardbaar risico niet op voorhand uitsluiten van het verkrijgen van een vergunning. In deze gevallen zal de beslissing voor het aanvaarden van het geringe risico gemotiveerd worden. De verwachting is echter dat de risico's die aan het merendeel van de toekomstige introducties in het milieu voor overige doeleinden verbonden zijn, verwaarloosbaar zullen zijn".⁶

Hoe de 'aanvaardbaarheid' van deze milieurisico's bepaald zal worden staat nog niet vast. Ter voorbereiding voor het eventuele toelaten van ggo-toepassingen in medisch onderzoek op basis van een 'aanvaardbaar' risico voor mens en milieu, heeft de minister van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) de COGEM verzocht "te adviseren over elementen die een rol kunnen spelen in de afweging om te bepalen of er sprake is van een aanvaardbaar milieurisico bij medische toepassingen met ggo's".^f Als antwoord op dit verzoek, brengt de COGEM in deze signalering de afwegingselementen in kaart die relevant zijn om te oordelen of bepaalde risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek aanvaardbaar zijn.

e Replicatie-competente vectoren kunnen zich vermenigvuldigen (oftewel; repliceren). Gedeeltelijk replicatie-competente vectoren – ook wel conditioneel replicatiecompetente vectoren genoemd – kunnen zich alleen onder bepaalde omstandigheden vermenigvuldigen, bijvoorbeeld alleen in cellen van een bepaald type weefsel.

f Zie Bijlage C: Adviesvraag aan de COGEM van het Ministerie van IenW over 'aanvaardbaar risico bij ggo-toepassingen', d.d. 31 augustus 2020

1.2 VERGUNNING NODIG VOOR ONDERZOEK MET GGO'S OM VEILIGHEID MENS EN MILIEU TE WAARBORGEN

Er is een vergunning nodig voor medisch onderzoek met mensen waarbij ggo's worden toegepast. Deze vergunning wordt ook wel milieuvergunning of ggo-vergunning genoemd. De vergunningverplichting is gericht op de veiligheid van mens en milieu, namelijk om deze te beschermen tegen mogelijke risico's dat een ggo zich verspreidt en schade veroorzaakt. Eén van de uitgangspunten van het (Europese) ggo-beleid is dan ook het voorzorgsprincipe; indien er potentieel gevaarlijke effecten voortvloeien uit een product of proces, maar die nog niet met wetenschappelijke zekerheid zijn vastgesteld, moeten er passende maatregelen genomen worden om de eventueel schadelijke gevolgen van het ggo aan mens of milieu te voorkomen. Er zal daarom ook geen vergunning worden verleend als de risico's niet voldoende teruggebracht kunnen worden of te onzeker zijn om hier een oordeel over te vellen.⁷

Voordat er een vergunning wordt afgegeven, wordt er een milieurisicobeoordeling van de ggo-toepassing (het gentherapieonderzoek) uitgevoerd, waarbij er wordt gekeken naar zaken zoals pathogeniteit en kans op verspreiding van het ggo. Bij gentherapieonderzoek hebben de mogelijke risico's voor mens en milieu voornamelijk betrekking op mensen buiten de proefpersoon (derden) en dieren. Mens en milieu worden hier apart genoemd, maar in het kader van de ggo-regelgeving worden mensen buiten de proefpersoon als integraal onderdeel van het milieu beschouwd.⁹ In hoofdstuk twee van deze signalering wordt de milieurisicobeoordeling in meer detail beschreven.

Dat er bij vergunningen die tot nu toe zijn afgegeven, altijd sprake is geweest van verwaarloosbaar kleine milieurisico's (veelal door het opleggen van beheersingsmaatregelen), betekent niet dat toekomstige ggo-toepassingen geen grotere milieurisico's met zich mee zullen brengen, zeker niet gezien de snelle ontwikkelingen in het gentherapieonderzoek. Waar er in gentherapieonderzoek nu voornamelijk gebruik wordt gemaakt van gg-virussen waarbij de kans op verspreiding geminimaliseerd is, omdat ze zich niet kunnen vermenigvuldigen (ze zijn 'replicatie-deficiënt' of 'replicatie-incompetent')¹⁰, zijn er ook gentherapeutica die zich wel kunnen vermenigvuldigen. In die gevallen zal er sneller sprake zijn van een milieurisico. Tekstvak 1 beschrijft een voorbeeld van een mogelijk milieurisico bij een toegepast gg-virus dat zich in sommige omstandigheden kan vermenigvuldigen.

^g Voor een overzicht van het vergunningensysteem zie Richtlijn 2001/18/EG, te raadplegen via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0018>

VOORBEELDCASUS GENTHERAPIEONDERZOEK

In 2009 werd de COGEM gevraagd te adviseren over eventuele milieurisico's van een onderzoek naar een gentherapie als behandeling tegen hersentumoren. In een onderzoek met ernstig zieke mensen met hersentumoren, werd een gg-adenovirus toegediend door infusie via katheters rondom de tumor, om die te doen verminderen.⁸ Dit gg-virus was genetisch aangepast zodat het 1) veel meer typen cellen zou kunnen infecteren dan het wildtype adenovirus, waaronder tumorcellen, en 2) zich alleen in tumorcellen zou kunnen repliceren (vermenigvuldigen), waarna deze tumorcellen zouden moeten afsterven.

Bij de milieurisicobeoordeling van dit onderzoek, was het 'worst-case scenario' dat het gg-virus zou recombineren met een wildtype adenovirus en vervolgens de (wildtype) eigenschap zou verkrijgen om ook in niet-tumorcellen te kunnen repliceren. Wat de effecten van het ontstaan van een dergelijk virus zouden zijn, was onzeker. Beheersingsmaatregelen werden toegepast om de kans op dit 'worst-case' scenario - dat het gg-virus zou recombineren met een wildtype virus - te verkleinen. Potentiële onderzoeksdeelnemers met klachten die duiden op een infectie met een adenovirus, werden bijvoorbeeld uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

De COGEM concludeerde dat de milieurisico's bij dit onderzoek niet verwaarloosbaar klein waren, mede vanwege het feit dat niet uitgesloten kon worden dat onderzoeksdeelnemers het ziekenhuis zouden verlaten voordat het onderzoek was afgelopen. In dit geval zou de kans op een infectie van een wildtype adenovirus groter zijn; de opmaat naar het 'worst-case-scenario'. De COGEM was desalniettemin van mening dat de milieurisico's van het onderzoek voldoende geminimaliseerd waren om een vergunning te rechtvaardigen, gegeven dat het onderzoek van grote betekenis werd geacht voor het ontwikkelen van een behandeling tegen hersentumoren.

Naar aanleiding van het advies van de COGEM heeft het toenmalige ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) de aanvragers destijds om aanvullende informatie gevraagd.⁹ De aanvragers hebben vervolgens aannemelijk gemaakt dat de patiënten het ziekenhuis niet zouden verlaten, voordat zij drie opeenvolgende dagen negatief waren bevonden voor uitscheiding van het ggo (via wondvocht, bijvoorbeeld). Daarnaast werden er additionele maatregelen ingesteld, waaronder 24-uurs thuisverpleging, mocht een onderzoeksdeelnemer toch eerder het ziekenhuis verlaten. Op grond van deze aanvullende informatie, achtte de COGEM de risico's voor mens en milieu van dit onderzoek, alsnog, verwaarloosbaar klein. Vandaar dat er destijds een vergunning is afgegeven. Inmiddels is het onderzoek afgerond, en toediening van het ggo bleek veilig voor de onderzoeksdeelnemers en voor mens en milieu. Bij een aantal onderzoeksdeelnemers werd een verhoogde aanwezigheid van het viraal DNA waargenomen in de cerebrospinale vloeistof, maar er werd geen bewijs

gevonden van uitscheiding van het ggo. Bij vier van de negentien onderzoeks-deelnemers werd een afname van de tumor geconstateerd, dat als veelbelovend resultaat wordt gezien voor verder onderzoek.¹⁰

Tekstvak 1. Voorbeeld van een vergunningaanvraag voor gentherapieonderzoek ter illustratie van een mogelijk risico voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek.

1.3 DOEL EN AFBAKENING SIGNALERING

Deze signalering beschrijft een afwegingskader die structuur, consistentie en transparantie dient te bieden bij de afweging of een milieurisico bij een bepaald gentherapieonderzoek aanvaardbaar is. In dit afwegingskader staan 'afwegingselementen' beschreven: redenen vóór of tegen het uitvoeren van het desbetreffende onderzoek.

In tegenstelling tot bij een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico, zal er bij het besluit over een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, ook naar mogelijke andere redenen om een onderzoek niet uit te voeren alsook naar de baten van het onderzoek, gekeken worden. Het Europese beleid rondom de introductie van nieuwe technologieën staat erom bekend voornamelijk gericht te zijn op veiligheid voor mens en milieu, en het streven naar gezondheid bij mensen,¹¹ maar bij deze afweging zal dus ook ruimte zijn voor andere waarden, zoals het toegankelijk houden van de gezondheidszorg voor iedereen. Er zal zowel worden gekeken naar mogelijke directe gevolgen van het onderzoek, als mogelijke indirecte gevolgen, zoals de eventuele maatschappelijke consequenties die gepaard gaan met een eventueel risico voor mens en milieu. Dit tezamen, maakt dat de reikwijdte van de relevante argumenten groter is dan bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico. Met deze uitbreiding naar andere (en andersoortige) waarden zal de proportionaliteitsafweging complexer worden.

Een afwegingskader als handvat voor het afwegen van de 'aanvaardbaarheid' van milieurisico's ten gevolge van gentherapieonderzoek ontbrak tot dusver, maar daarentegen is er binnen het Ministerie van IenW wel ervaring met het afwegen van andere milieurisico's. Er zijn tien uitgangspunten beschreven - ook wel 'rode draden' genoemd - die de basis dienen te vormen voor afwegingen in het beleidsproces binnen het veiligheids- en risicodomein van het Ministerie van IenW^{12,13}. Het afwegingskader dat in deze signalering staat beschreven is opgebouwd met inachtneming van deze uitgangspunten.

Deze signalering vormt een volgende stap naar een situatie waarin een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico kan worden afgegeven, nadat deze mogelijkheid eerder al in het Besluit ggo is vastgelegd. Om de vergunningafgifte in de praktijk te brengen, zullen er nog verdere stappen worden gezet, waaronder het

inrichten van de praktische vergunningprocedure. Dat betekent onder meer **dat er nog besloten moet worden hoe de afweging of een gentherapieonderzoek aanvaardbaar is, in de praktijk zal worden gemaakt**. Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat het Ministerie van IenW voorafgaand aan het vergunningbesluit advies zal vragen aan een commissie van experts. Keuzes rondom de vergunningprocedure zullen ook in de regelgeving moeten worden vastgelegd. Het afwegingskader beschrijft op hoofdlijnen welke elementen van belang zijn voor het afwegen of milieurisico's van specifiek onderzoek aanvaardbaar zijn, de verdere invulling van de procedure zal nog verder moeten worden uitgewerkt. Naarmate meer ervaring wordt opgedaan met het gebruiken van het afwegingskader, is denkbaar dat de afwegingselementen steeds nader kunnen worden ingevuld en gespecificeerd. Er zal bijvoorbeeld nog moeten blijken hoe het mogelijke milieurisico eruit zal zien, bijvoorbeeld op welke mensen of dieren het milieurisico van toepassing zullen zijn.

Gezien het gerichte verzoek van het Ministerie van IenW, en de inrichting van de ggo-regelgeving, zal de signalering zich alleen richten op **medisch onderzoek**. Als er in de toekomst aanleiding zou zijn om milieurisico's uit andere ggo-toepassingsgebieden toe te staan als zijnde 'aanvaardbaar', zou het afwegingskader dat in deze signalering beschreven wordt, daarop moeten worden aangepast. Deze signalering gaat alleen over medisch **onderzoek met mensen**, omdat bij medisch onderzoek dat niet in mensen plaatsvindt, bijvoorbeeld in proefdieren, het risico op verspreiding van het ggo in de praktijk met inperkingsmaatregelen teruggebracht kan worden naar 'verwaarloosbaar klein'. In de regel, zal het mogelijke milieurisico voortkomen uit een situatie waarbij een onderzoeksdeelnemer het ziekenhuis (vroegtijdig) verlaat (waar een onderzoeksdeelnemer altijd het recht toe heeft), omdat beheersmaatregelen in het ziekenhuis beter te organiseren en handhaven zijn, waardoor het milieurisico eenvoudiger 'verwaarloosbaar klein' gemaakt kan worden. Deze signalering heeft geen betrekking op gentherapieën die in de klinische praktijk kunnen worden voorgeschreven, omdat daarvoor geen Nederlandse, maar een Europese toelating vereist is.

Het veranderen van genen in geslachtscellen van de mens waardoor de genetische modificatie erfelijk zal zijn, ook wel kiembaanmodificatie genoemd, wordt niet als mogelijkheid meegenomen in deze signalering, omdat het verboden is in Nederland.

1.4 OPZET VAN DE SIGNALERING

Na dit eerste inleidende hoofdstuk volgt een algemene beschrijving van de ggo-regelgeving en de vergunningverleningsprocedures in **hoofdstuk twee**, met uitleg over de milieuriscobeoordeling, die noodzakelijk is voor een vergunningafgifte. **Hoofdstuk drie** beschrijft verschillende benaderingen voor het afwegen van maatschappelijk risico en nut, en onderbouwt de keuze voor een afwegingskader voor het toetsen van de aanvaardbaarheid van ggo-risico's. In **hoofdstuk vier** wordt het voorgestelde



afwegingskader met bijbehorende elementen beschreven. **Hoofdstuk vijf** betreft een vragenlijst voor de vergunningaanvrager die volgt uit het afwegingskader, met het doel om alle relevante informatie over het medische onderzoek met ggo's in te winnen als input voor de afweging. **Hoofdstuk zes** gaat over de expertise die nodig is om het beschreven afwegingskader goed toe te kunnen passen.



2

VERGUNNINGVERLENING & DE MILIEURISICOBEOORDELING

Het uitgangspunt van het Europese - en daarmee ook het Nederlandse - beleid voor ggo's is dat er passende maatregelen moeten worden genomen om eventuele schadelijke gevolgen van ggo-toepassingen 'voor mens en milieu' te voorkomen.^h In dit hoofdstuk wordt het vergunningensysteem kort besproken, alsmede de milieurisicobeoordeling die de basis vormt voor het verkrijgen van een vergunning. De milieurisicobeoordeling wordt uiteengezet aan de hand van voorbeelden van ggo-toepassingen in medisch onderzoek. Deze voorbeelden geven ook een indruk van het brede scala aan ggo-toepassingen in medisch onderzoek dat mogelijk in aanmerking zou komen voor een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico. Bij alle onderstaande voorbeelden, is door de COGEM geoordeeld dat de milieurisico's verwaarloosbaar klein waren, o.a. door het treffen van inperkingsmaatregelen. Dat betekent dat deze voorbeelden *qua milieurisico* dus niet in aanmerking zouden komen voor een eventuele vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, maar dat ze inzicht geven in de manier waarop een milieurisico kan ontstaan en de verschillende soorten ggo-toepassingen.

Wat onder 'mens en milieu' wordt verstaan is niet scherp gedefinieerd in de vigerende wet- en regelgeving. In deze signalering wordt milieu gedefinieerd als 'het deel van de biotische en abiotische omgeving dat buiten het toepassingsgebied van de voorgenomen activiteit met een ggo ligt', - zoals eerder al gedefinieerd door de COGEM.¹⁴ Onder deze definitie vallen bijvoorbeeld mensen buiten de onderzoeksdeelnemer, zoals diens naasten (derden), maar ook planten, dieren en ecosystemen. De reikwijdte van de ggo-regelgeving betreffende de risico's voor de mens is beperkt. Risico's voor proefpersonen en patiënten, en risico's voor werknemers betrokken bij onderzoek vallen niet onder de reikwijdte van de milieuwetgeving.ⁱ

h Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Besluit ggo) en de Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 (Regeling ggo). Het Besluit ggo en de Regeling ggo vallen onder de Wet milieubeheer. De beoordeling van de mogelijke risico's voor mens en milieu die aan werkzaamheden met ggo's verbonden kunnen zijn, vindt plaats op grond van het Besluit ggo. Het Besluit omschrijft in grote lijnen welke voorwaarden gelden voor het werken met ggo's. De Regeling ggo is de verdere uitwerking van het Besluit ggo en bevat de regels met betrekking tot het ingeperkt gebruik en de doelbewuste introductie in het milieu van ggo's. Verder bevat de Regeling ggo verschillende bijlages die nodig zijn voor de inschaling van werkzaamheden met ggo's voor ingeperkt gebruik.

i Het toetsen van eventuele risico's voor onderzoeksdeelnemers valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), en wordt uitgevoerd door de CCMO. Het toetsen van eventuele risico's voor werknemers valt onder de Arbeidsomstandighedenwet (Arbowet, Arbobesluit en Arboregeling).

2.1 DE VERGUNNING ZAL VOORNAMELIJK VAN TOEPASSING ZIJN OP GG-VIRUSSEN DIE KUNNEN REPLICEREN

De ggo's die bij medisch onderzoek met mensen worden gebruikt om genetisch materiaal in te brengen in menselijke cellen, zijn vaak onschadelijk gemaakte virussen, en worden virale vectoren genoemd. Virale vectoren worden gebruikt om bepaald genetisch materiaal in te brengen in menselijke cellen als behandeling tegen ziektes, bijvoorbeeld als dit materiaal ontbreekt of defect is. In het huidige gentherapieonderzoek worden meestal zogenaamde replicatiedeficiënte virale vectoren toegepast, die zich niet kunnen vermenigvuldigen. Replicatie-competente vectoren kunnen zich daarentegen nog wel vermenigvuldigen; deze worden steeds vaker toegepast in gentherapieonderzoek naar behandelingen tegen kanker.^{15,16,17}

Gentherapie kan *in vivo* of *ex vivo* toegediend worden. Bij een *in vivo* toediening wordt het gentherapeutikum rechtstreeks ingebracht in een individu door middel van bijvoorbeeld een injectie of een infuus. Bij een *ex vivo* toediening van een gentherapie staat een individu eerst cellen af (tenzij er donorcellen worden gebruikt), zodat het genetisch materiaal buiten het lichaam in de cellen ingebracht kan worden, waarna de gemodificeerde cellen weer in het lichaam worden teruggeplaatst. Een voorbeeld van een gentherapie die *ex vivo* plaatsvindt is de Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-celtherapie.¹⁸ Hierbij worden T-cellen, die een belangrijk onderdeel uitmaken van het afweersysteem, buiten het lichaam van de patiënt gemodificeerd, zodat ze na terugplaatsing gericht kankercellen in het lichaam kunnen herkennen en vernietigen.

Ook bij onderzoek naar vaccins wordt gebruik gemaakt van ggo's, zoals gg-virussen of gg-parasieten. De onderzoeken naar AstraZeneca- en Janssen vaccins ter preventie van COVID-19 zijn hier een voorbeeld van.^j Bij deze vaccins wordt een DNA-kopie van een stukje SARS-CoV-2-RNA ingebouwd in een adenovirus; een onschadelijk verkoudheidsvirus. Het virus is met genetische modificatie replicatiedeficiënt gemaakt. Na toediening van het vaccin aan de mens, maakt dit gg-adenovirus vervolgens het spike-eiwit aan dat aan de buitenkant zit van het SARS-CoV-2 virus. Op deze manier leert het afweersysteem om het SARS-CoV-2 virus te herkennen. Daardoor kan het virus snel door het lichaam worden opgeruimd, mocht de persoon in de toekomst met het virus worden geïnfecteerd.

j Voor meer uitleg over de verschillende vaccins tegen COVID-19, zie <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-vaccinatie/soorten-coronavaccinsCOVID>

2.2 VERGUNNINGEN VOOR ONDERZOEK MET GGO'S IN MENSEN

Voor gentherapieonderzoek met mensen moet er in Nederland een vergunning worden aangevraagd in de vergunningcategorie 'Introductie in het Milieu' (IM).^k Deze categorie heeft betrekking op het doelbewust toepassen van ggo's buiten een gesloten ruimte. Er zijn nog twee andere categorieën van vergunningen: Ingeperkt Gebruik (IG) en Markttoelating, zie Figuur 1. IG-vergunningen zijn van toepassing op het gebruik van ggo's in een afgesloten ruimte, bijvoorbeeld in een laboratorium of dierverblijf. Dit type vergunningaanvragen komt niet in aanmerking voor een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, omdat het ggo zich niet buiten de ruimte mag verspreiden. Een markttoelating moet worden aangevraagd om gentherapie in de klinische praktijk voor te kunnen schrijven als behandeling, buiten het kader van onderzoek. Ook hiervoor geldt dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein moeten zijn. Het kan dus zo zijn dat bij toepassing van een gentherapie *in onderzoek* de bijkomende milieurisico's 'aanvaardbaar' zullen mogen zijn, terwijl bij toepassing van dezelfde gentherapie in de klinische praktijk het milieurisico 'verwaarloosbaar klein' moet zijn. Aangezien markttoelating op Europees niveau gereguleerd is, valt het buiten het bereik van deze signalering.

Het uitgangspunt bij een IM-vergunningaanvraag is dat het ggo doelbewust in het milieu geïntroduceerd wordt. Er kunnen daarbij additionele beheersmaatregelen worden opgelegd. Bij toediening van een gentherapie in het ziekenhuis, in het kader van onderzoek, zullen er standaard ziekenhuis-hygiënemaatregelen gelden. Additionele maatregelen kunnen te maken hebben met bijvoorbeeld het voorkomen van uitscheiding van een gg-virus via wondvocht, zoals genoemd in Tekstvak 1. Zal een onderzoeksdeelnemer het ziekenhuis verlaten, en dat recht hebben onderzoeksdeelnemers, dan is navolging van eventuele beheersmaatregelen om de kans op verspreiding van het ggo te minimaliseren, lastiger te verwezenlijken. Onderzoeksdeelnemers kunnen thuis bijvoorbeeld lastiger voorkomen dat een gg-virus wordt overgedragen, omdat er bijvoorbeeld een keuken of badkamer wordt gedeeld met anderen. IM-vergunningen voor gentherapieonderzoek worden afgegeven door het Ministerie van IenW. Bureau GGO is belast met de afhandeling van vergunningaanvragen.

Naast het verkrijgen van een IM-vergunning moet gentherapieonderzoek met mensen ook aan andere eisen voldoen. Het onderzoeksvoorstel moet bijvoorbeeld ook vooraf getoetst worden door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO kijkt o.a. naar de eventuele gezondheidsrisico's voor onderzoeksdeelnemers,^l

^k In Nederland moet er voor onderzoek met mensen waarbij ggo's worden toegepast, i.e. gentherapieonderzoek, altijd een IM-vergunning worden aangevraagd. In sommige andere EU-lidstaten kan er voor (bepaalde types) gentherapieonderzoek ook een IG-vergunning worden aangevraagd.

^l Zie de CCMO-website voor meer informatie; www.ccmo.nl.

zoals vastgelegd in de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), de Embryowet en het Besluit Centrale Beoordeling.^{19,20}



Figuur 1: Voorbeelden van medische ggo-toepassingen en de drie typen vergunningscategorieën die daarbij horen.

2.3 MILIEURISICOBEOORDELING: DE KANS OP BLOOTSTELLING X HET (SCHADELIJKE) EFFECT

Bij de milieurisicobeoordeling van de introductie van ggo's in het milieu, zoals die onder meer door de COGEM wordt uitgevoerd, worden de effecten die het ggo kan hebben op mens en milieu beoordeeld en de kans dat deze effecten zullen optreden.^{21,m} De milieurisicobeoordeling is kwalitatief van aard. Aan de uitkomst wordt dan ook geen numerieke waarde of een percentage verbonden dat het risico omschrijft.

De vuistregel bij de milieurisicobeoordeling is: het milieurisico = kans op blootstelling x effect. Dat betekent dat het risico voor mens en milieu bepaald wordt door de kans dat en de mate waarin mens en milieu worden blootgesteld aan het ggo, en het moge-

m Uitwerkingen van de volledige milieurisicobeoordelingen van onderzoeksvorstellen voor medische ggo-toepassingen zijn terug te vinden op de COGEM website.

lijke nadelige effect van het ggo. Dat betekent dat er geen schade voor mens en milieu verwacht wordt, als er geen kans is dat derden of andere organismen worden blootgesteld, zoals door verspreiding in het milieu of onder de bevolking, óf als het ggo geen schadelijke effecten veroorzaakt. Onzekerheid bij de beoordeling van een milieurisico kan zowel betrekking hebben op de kans op verspreiding als op het effect. Een centrale vraag bij een milieurisicobeoordeling is: wat is het ergste dat er kan gebeuren, ervan uitgaande dat het effect in zijn volle omvang optreedt? Tot op heden is een vergunning afgegeven als bleek dat er bij dit 'worst-case' scenario een verwaarloosbaar klein risico is op schade aan mens en milieu. Nu zou dit risico 'aanvaardbaar' kunnen zijn, mits er o.a. geen alternatieve vergunningaanvraag mogelijk is met een verwaarloosbaar klein risico.

Om de *kans* dat het ggo zich zal verspreiden in kaart te brengen, moet er onder andere gekeken worden naar de omstandigheden waarin het ggo mogelijk zou kunnen repliceren. In sommige gevallen kan het ggo niet repliceren in de mens, maar wel in bepaalde dieren, bijvoorbeeld varkens of paarden. Om vervolgens de *kans* in te schatten dat toediening van dit ggo in het kader van gentherapieonderzoek deze dieren indirect zou besmetten, wordt er gekeken naar mogelijke besmettingsroutes en de kans op besmetting (tussen dieren onderling), zoals mogelijk onderzocht in relevante proefdiersystemen. Hierbij wordt er ook rekening mee gehouden dat een ggo zelf niet direct een bepaald dier kan infecteren, maar dat het wel zou kunnen recombineren met een wildtype van het uitgangsorganisme (het organisme voordat het genetisch is aangepast, meestal een virus), waardoor het dier wél geïnfecteerd kan raken of waardoor de effecten anders kunnen worden. Vervolgens is de vraag of er maatregelen denkbaar zijn om een dergelijk worst-case scenario te voorkomen? Als er maar beperkt onderzoek beschikbaar is op basis waarvan deze vragen beantwoord kunnen worden, dan is het de vraag of er voldoende zekerheid is over de kans op verspreiding om te stellen dat het algehele milieurisico aanvaardbaar is.

De analyse van de mogelijke *ernst van de effecten* van het ggo op mens en milieu, vormt de tweede kern van de milieurisicobeoordeling. Een nadelig effect kan bijvoorbeeld het ontstaan van ziektesymptomen zijn in mensen of dieren die met het ggo in aanraking komen. Als het ggo ernstige klachten zou kunnen veroorzaken, mag het alleen worden toegepast in een laboratorium of ziekenhuis dat aan bepaalde veiligheidseisen voldoet. Er wordt hierbij ook gekeken of het uitgangsorganisme zelf al ziekte veroorzaakt, en of dit organisme is verzwakt of versterkt door de genetische modificatie. Er wordt bijvoorbeeld nagegaan of de ingebrachte eigenschap invloed heeft op de kans op een schadelijk effect in het milieu, of dat verwijderde eigenschappen (gerelateerd aan de kans op verspreiding) relatief makkelijk weer terug kunnen komen in het ggo. Ter illustratie: de COGEM heeft in 2015 geadviseerd over een onderzoek waarbij deelnemers gevaccineerd werden tegen malaria door injecties met gg-parasieten, of via beten van muggen, die met deze

gg-parasieten geïnfecteerd waren. Dit waren parasieten die malaria kunnen veroorzaken als ze in een bepaalde groeifase zitten, ware het niet dat ze genetisch zo waren aangepast dat ze deze groeifase niet zouden bereiken. Daarmee was de kans dat de toegepaste ggo's - de gg-parasieten - schade zouden veroorzaken al geminimaliseerd. Stel, dat de parasiet toch malaria zou veroorzaken bij een onderzoeksdeelnemer, dan zou de malaria altijd nog snel en effectief behandeld kunnen worden. Mede om deze redenen werden de risico's voor mens en milieu in dit geval verwaarloosbaar klein geacht.

VAN EEN 'VERWAARLOOSBAAR KLEIN' NAAR EEN 'AANVAARDBAAR' MILIEURISICO

Ten tijde van het uitkomen van deze signalering (2022) is er nog geen vergunning afgegeven op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico. Er zijn, zoals hierboven genoemd, alleen nog maar vergunningen afgegeven op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico. De termen 'aanvaardbaar' en 'verwaarloosbaar klein' risico verwijzen hier naar de terminologie die wordt gebruikt in de ggo-regelgeving om aan te geven dat er bij een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico een (iets) groter risico toegelaten kan worden dan bij een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico, mits de beslissing voor het aanvaarden van het risico gemotiveerd wordt.ⁿ De term 'aanvaardbaar' verwijst in deze signalering dus naar een specifieke vergunningprocedure. De term verwijst niet naar het dagelijkse gebruik van de term 'aanvaardbaar' als synoniem van 'acceptabel', waarbij een 'verwaarloosbaar klein' risico als voorbeeld van een 'aanvaardbaar' risico geïnterpreteerd zou kunnen worden.

Qua risicoschatting is er geen harde grens te stellen tussen een 'verwaarloosbaar klein' en een 'aanvaardbaar' milieurisico, omdat de milieurisicobeoordeling kwalitatief van aard is en er geen 'harde' numerieke afkapwaarde is die de grens tussen beide types risico's aangeeft. Er zijn in de regel onvoldoende relevante kwantitatieve data beschikbaar om een kwantitatieve inschatting te maken van het risico, zeker als de geteste gentherapie nooit eerder in onderzoek is toegepast. Toch is het onderscheid tussen de vergunningcategorieën in de praktijk hanteerbaar, omdat een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico in de praktijk van de milieurisicobeoordeling betekent dat er geen aanleiding is om risico op schade aan mens of milieu te verwachten. Omdat de afwezigheid van risico's per definitie niet bewezen kan worden, kan er nooit geoordeeld worden dat er géén risico is. Zou er bij de milieurisicobeoordeling wel aanleiding worden gezien voor een risico, dan zou er een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico ingediend kunnen worden.

ⁿ Voor verdere toelichting bij de overstap van het toelaten van een 'verwaarloosbaar klein' naar een 'aanvaardbaar' milieurisico bij een ggo-toepassing, zie Nota van Toelichting bij het Besluit GGO 2013 en <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035090/2019-07-01/>

Een ander essentieel verschil tussen een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' en een 'aanvaardbaar' milieurisico, is dat de (mogelijke) baten van het gentherapieonderzoek alleen bij de laatste type vergunningen zullen worden meegenomen in de afweging, net als argumenten om het onderzoek niet uit te voeren die losstaan van de eventuele milieurisico's.

Meer dan bij de vergunningverlening op basis van een verwaarloosbaar klein risico voor mens en milieu, zal het afwegen van de 'aanvaardbaarheid' van milieurisico's gepaard gaan met zekere mate van onzekerheid over de *kans* dat er een schadelijk effect optreedt en over de *ernst* van dit effect. Dit vergroot de complexiteit van de afweging. Het is daarbij van belang om zo precies mogelijk in kaart te brengen wat er onzeker is, hoe onzeker dat is, en of het mogelijk is deze onzekerheid in te perken.

Het ruimte geven aan het toestaan van een eventueel milieurisico bij gentherapieonderzoek, zou er (theoretisch) toe kunnen leiden dat de vergunningaanvrager minder moeite zou hoeven doen om dit risico te verkleinen. Dit dient te worden voorkomen met de gestelde vergunningsvoorwaarde dat de aanvrager heeft gemotiveerd waarom het niet mogelijk is om het onderzoek uit te voeren op een manier waarbij de milieurisico's kleiner zouden zijn.

Tekstvak 2. Toelichting overstap van een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' naar een 'aanvaardbaar' milieurisico



3

KEUZE VOOR EEN AFWEGINGSKADER OM 'AANVAARDBAARHEID' VAN MILIEURISICO TE BEPALEN

Er zijn verschillende manieren waarop er binnen overheidsbeleid bepaald kan worden of een maatschappelijk risico 'aanvaardbaar' is. In deze signalering is gekozen voor een afwegingskader, en niet voor, bijvoorbeeld, het voorstellen van een grenswaarde (ook wel drempelwaarde genoemd) of het opstellen van toetsingscriteria. Dit hoofdstuk beschrijft de motivatie voor deze keuze.



3.1 GEBRUIK VAN AFWEGINGSKADER

Er is in deze signalering gekozen voor een afwegingskader, waarmee gestructureerd afgewogen kan worden of milieurisico's bij gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' zijn. Een afwegingskader kan gezien worden als een soort stappenplan, dat kan worden toegepast om tot een weloverwogen besluit te komen. Daarbij is er een zekere mate van flexibiliteit in het meenemen van afwegingselementen. Uitkomsten van het afwegingskader kunnen bijdragen aan de opbouw van jurisprudentie en de totstandkoming van vaste toetsingscriteria. Hierbij kan worden gedacht aan de zogenaamde 'catalogus van gezichtspunten' zoals die in het recht wordt gebruikt. Dit is een lijst van factoren die relevant kunnen zijn in een zaak, op basis van eerdere rechtszaken. Hier worden ook geen vaste criteria toegepast. Andersom, kunnen nieuwe overwegingen c.q. afwegingselementen, die bijvoorbeeld voortkomen uit discussies die niet direct betrekking hebben op vergunningaanvragen, ook toegevoegd worden aan het afwegingskader.²²

ALTERNATIEVEN VOOR HET BEPALEN OF EEN MAATSCHAPPELIJK RISICO 'AANVAARDBAAR' IS: GRENSWAARDEN EN TOETSINGSCRITEIA

In zogenoemde 'grenswaarden' kan een bepaald minimum worden vastgelegd of een maximaal toegestaan risico, zoals bijvoorbeeld in de Richtlijn Drinkwaterbesluit waarin het maximaal toegestane risico op een microbiële infectie wordt

beschreven.¹ Een voorwaarde voor de toepassing van grenswaarden is dat er een kwantitatieve grens kan worden bepaald, die een maximum stelt aan het risico dat wordt geaccepteerd. Een grenswaarde kan niet worden toegepast om vast te leggen wat een 'aanvaardbaar' milieurisico is bij gentherapieonderzoek, mede omdat milieurisico's kwalitatief worden beoordeeld en de impact zodanig kan variëren dat ze niet in één maat te vatten zijn.

Toetsingscriteria kunnen worden ingezet om te beschrijven aan welke kenmerken een voorstel moet voldoen om goedkeuring te krijgen om als 'aanvaardbaar' beschouwd te worden. Bij toetsingscriteria is er meer ruimte om een voorstel op verschillende aspecten te kunnen toetsen dan bij het toepassen van een eenduidige grenswaarde. Toetsingscriteria worden bijvoorbeeld toegepast in Nederland in het kader van medisch-ethische toetsing van voorstellen voor onderzoek met mensen, waarbij het voorstel o.a. wordt getoetst op de lasten en risico's voor onderzoeksdeelnemers en de mogelijke baten van het onderzoek.^o Aangezien er nog geen ervaring is met het afwegen van mogelijk 'aanvaardbare' milieurisico's bij gentherapieonderzoek, kan nog niet met zekerheid worden vastgesteld welke criteria relevant zullen zijn om te toetsen of een milieurisico 'aanvaardbaar' is. Toetsingscriteria zijn daarom naar het oordeel van de COGEM (vooralsnog) niet geschikt om af te wegen of milieurisico's bij gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' zijn.

Tekstvak 3. Grenswaarden en toetsingscriteria als alternatieve methoden om 'aanvaardbaarheid' van maatschappelijk risico te wegen

3.3 UITGANGSPUNTEN BIJ HET OPSTELLEN VAN HET AFWEGINGSKADER

Bij het opstellen van het afwegingskader is uitgegaan van de volgende drie uitgangspunten:

Het **eerste uitgangspunt** van deze signalering is de verwachting dat er bij het merendeel van de toekomstige vergunningaanvragen voor medisch onderzoek nog steeds sprake zal zijn van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico voor mens en milieu (door het nemen van beschermende maatregelen).^p Een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico zal daarmee een uitzonderingsgeval blijven. In de Nota van Toelichting bij Besluit ggo, is dan ook voorgeschreven dat deze vergunningen per geval gemotiveerd dienen te worden.²³ De argumenten voor en tegen het afgeven van de vergunning, bijvoorbeeld

o Zie criteria voor bevolkingsonderzoek, te raadplegen via <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoeken-en-screeningen/screening-theorie/criteria-voor-verantwoorde-screening>

p Zie Nota van Toelichting bij Besluit ggo (2014), p. 106; "De Minister van IenM wil toepassingen met een aanvaardbaar risico niet op voorhand uitsluiten van het verkrijgen van een vergunning. In deze gevallen zal de beslissing voor het aanvaarden van het geringe risico gemotiveerd worden. De verwachting is echter dat de risico's die aan het merendeel van de toekomstige introducties in het milieu voor overige doeleinden verbonden zijn, verwaarloosbaar zullen zijn."

gebaseerd op de mogelijke baten voor een bepaalde patiëntenpopulatie of mogelijke risico's voor mens en milieu, zullen immers per onderzoeksvoorstel verschillen. Dit uitgangspunt maakt het vaststellen van een generieke grenswaarde (wederom) ongeschikt.

Het **tweede uitgangspunt** is dat bij een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' risico voor mens en milieu - anders dan een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico - niet alleen gekeken zal worden naar eventuele redenen om het onderzoek niet te vergunnen (zoals het milieurisico), maar óók naar de mogelijke baten van het onderzoek.⁹ Bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico wordt alleen naar het desbetreffende milieurisico gekeken. Dat betekent dat de afweging bij aanvaardbaar risico zal berusten op het proportionaliteitsbeginsel; bij toelating zullen de redenen om een onderzoek te vergunnen, op moeten wegen tegen de redenen om dit niet te doen. Er is door de COGEM eerder al gepleit voor een overstap naar een proportionaliteitsafweging bij het toelaten van ggo-werkzaamheden, mede omdat het beter aansluit bij het beleid op het gebied van andere risico- en veiligheidsbeleidsterreinen binnen het Ministerie van IenW (zoals het omgaan met gevaarlijke stoffen), en om meer ruimte te bieden voor innovatie.¹³ Binnen het ministerie bestaat namelijk het streven om een integraal afwegingskader toe te passen voor de verschillende risico- en veiligheidsbeleidsterreinen.¹²

Het **derde uitgangspunt** is dat de beoordeling van het risico voor mens en milieu bij een onderzoeksvoorstel - waarvan bepaald zal moeten worden of het 'aanvaardbaar' is - kwalitatief van aard is. De milieurisico's van verschillende gentherapieonderzoeken zijn niet op betrouwbare wijze in dezelfde maat te vatten, omdat het bijvoorbeeld per gentherapieonderzoek zal verschillen op wie of wat het milieurisico mogelijk betrekking kan hebben, en met hoeveel zekerheid de kans op het milieurisico en de ernst van het schadelijke effect kan worden ingeschat.

Gegeven de combinatie van bovenstaande drie uitgangspunten, zal er bij het structureren van de afweging een balans gezocht moeten worden tussen flexibiliteit bij het meenemen en wegen van argumenten enerzijds, en het bieden van consistentie tussen afwegingen bij verschillende vergunningaanvragen anderzijds. Consistentie is nodig om er zeker van te kunnen zijn dat bij elke vergunningaanvraag alle relevante afwegingselementen worden meegenomen, en dat de afwegingen bij verschillende vergunningaanvragen niet onrechtmatig verschillen. Kortom, deze consistentie is van belang om zeker te stellen dat gelijke vergunningaanvragen gelijk zullen worden behandeld. Daarbij biedt deze consistentie in de elementen die worden meegenomen bij de afweging ook transparantie over de totstandkoming van het vergunningbesluit. Het is daardoor immers helder op basis waarvan de afweging wordt gemaakt. Deze transparantie is cruciaal voor de legitimiteit en de acceptatie van de genomen

q Deze Nota van Toelichting impliceert hierbij dat de afweging of een milieurisico 'aanvaardbaar' is, een proportionaliteitsafweging dient te zijn: de voordelen van het uitvoeren van het onderzoek worden afgewogen tegen de nadelen.

beslissing.^r Transparantie wordt ook van belang geacht voor het vertrouwen in beslissingen over het omgaan met ggo's in Nederland.^{24,25}

3.4 HET BEOORDELEN VAN DE BATEN VAN GENTHERAPIEONDERZOEK

Er is voor gekozen om de baten van het gentherapieonderzoek ook onderdeel uit te laten maken van het afwegingskader, om op basis van alle voor- en tegenargumenten te kunnen besluiten of een milieurisico 'aanvaardbaar' is.

Een alternatieve benadering is om ervoor te kiezen alleen het milieurisico in overweging te nemen bij de beoordeling of deze 'aanvaardbaar' is. In dat geval, zou als gegeven beschouwd worden dat gentherapieonderzoek voldoende meerwaarde heeft, zeker als er al toestemming is verleend voor het onderzoek in het kader van medisch-ethische toetsing. Daarbij wordt namelijk ook naar de mogelijke baten van gentherapieonderzoek gekeken. Het apart beoordelen van de baten en het milieurisico, zou meer in lijn zijn met de vergunningprocedure op basis van een 'verwaarloosbaar klein' risico. Daarbij wordt ook alleen het milieurisico in overweging genomen.

Het weging geven aan de baten van gentherapieonderzoek in verhouding met de milieurisico's sluit daarentegen beter aan bij het streven naar een proportionaliteitsafweging bij het toelaten van gg-werkzaamheden. Daarom zijn in het afwegingskader dat in deze signalering wordt beschreven de afwegingselementen die betrekking hebben op de baten van het onderzoek ook opgenomen.

3.5 HET AFWEGINGSKADER IS GEBASEERD OP HET INTEGRAAL ETHISCH TOETSINGSKADER (IETK) UIT 2003

Met de term 'afwegingskader' wordt in deze signalering een praktisch stappenplan bedoeld aan de hand waarvan de onderstaande afwegingselementen, zoals het milieurisico en de mogelijke gezondheidswinst ten gevolge van de onderzochte gentherapie gestructureerd kunnen worden gewogen. Het afwegingskader dat in deze signalering wordt beschreven, is mede gebaseerd op het Integraal Ethisch Toetsingskader (IETK) van de COGEM voor moderne biotechnologie uit 2003.²⁶ Er is in deze signalering voor de term 'afwegingskader' i.p.v. 'toetsingskader' gekozen, omdat de kadering (het stappenplan) voornamelijk dient om de *afweging* of een bepaald milieurisico 'aanvaardbaar' is te structureren i.p.v. te toetsen aan bepaalde vooraf vastgestelde

^r Transparantie is een noodzakelijke voorwaarde voor vertrouwen in de besluitvorming over vergunningen, maar op zichzelf geen voldoende voorwaarde; voldoende transparantie betekent niet dat er ook sprake van (gerechtvaardigd) vertrouwen is. Er is ook scepsis over de prominente veronderstelling dat transparantie over politieke afwegingen leidt tot meer legitimiteit van de beslissing.



normen. Het IETK is als uitgangspunt gekozen omdat het ook gericht is op het toetsen van milieurisico's in de Nederlandse context. Het was echter gericht op moderne biotechnologie in het algemeen terwijl deze signalering is toegespitst op medische toepassingen van ggo's in onderzoek. Het doel van deze signalering is o.a. om het afwegingskader zo te formuleren dat het kadering en handvatten verschaft. Bij toepassing daarvan zou een onderbouwd antwoord gegeven kunnen worden op de vraag of het desbetreffende onderzoeksvoorstel voldoet aan de normen die gelden voor de aanvaardbaarheid van milieurisico's bij medisch onderzoek met ggo's in mensen.



4

HET AFWEGINGSKADER

In dit hoofdstuk wordt een afwegingskader beschreven met daarin de elementen die een rol spelen bij het beoordelen of een bepaald milieurisico bij gentherapie-onderzoek aanvaardbaar is. Het afwegingskader bestaat uit verschillende stappen, zie Tabel 1. In Stap 1 staan de voorwaarden beschreven waaraan een onderzoeksvoorstel sowieso zal moeten voldoen, voordat kan worden afgewogen of de bijkomende risico's voor mens en milieu aanvaardbaar zijn. Naast de onderstaande voorwaarden om de vergunningaanvraag verder in behandeling te nemen, zijn er ook (andere) voorwaarden waaraan gentherapieonderzoek bij mensen moet voldoen die voortkomen uit wat in wet- en regelgeving is vastgelegd, met name in de ggo-regelgeving (Besluit ggo), de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en het beginsel van openbaarheid, i.c. het recht op informatie. De voorwaarden beschreven in deze signalering kunnen merendeels worden gesteld *in aanvulling* op de voorwaarden die zijn vastgelegd in deze wet- en regelgeving (behalve voorwaarde 1, die al in het kader van de WMO wordt toegepast, maar ook expliciet relevant is voor het afwegen van een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico). Onderzoeksdeelnemers zullen bijvoorbeeld uitgenodigd moeten worden voor het onderzoek in lijn met de AVG-wetgeving, ook al wordt dat nu niet in onderstaande voorwaarden genoemd. Naast bestaande wet- en regelgeving, kunnen voorwaarden voor de vergunning ook voortkomen uit politieke keuzes. Ten tijde van het uitkomen van deze signalering, is er nog niet, los van de bestaande wet- en regelgeving, vastgelegd welke milieurisico's *a priori* 'onaanvaardbaar' zouden zijn. Mocht dit in de toekomst wel worden vastgelegd, mogelijk op basis van jurisprudentie die kan worden opgebouwd op basis van het afwegingskader dat in deze signalering door de COGEM wordt voorgesteld, dan zou dit in de vorm van een voorwaarde (in aanvulling op de lijst bij Stap 1) meegenomen kunnen worden.

In Stap 2 worden argumenten voor en tegen het uitvoeren van een ingediende vergunningaanvraag voor gentherapieonderzoek geïdentificeerd (ook wel: afwegingselementen). In Stap 3 wordt beschreven wat er van belang is bij het afwegen van de verschillende elementen, voordat er een conceptbesluit kan worden genomen over de aanvaardbaarheid van een milieurisico. Stap 4 betreft het inventariseren van verschillende zienswijzen op het conceptbesluit. Hieronder valt de huidige overheidsprocedure die gevolgd kan worden om formeel te reageren op het conceptbesluit van de overheid, voordat er een definitief besluit genomen wordt.

Mede met het oog op volledigheid bij het maken van deze afweging en de vraag van het Ministerie van IenW om de relevante afwegingselementen in kaart te brengen,

zijn in deze signalering ook afwegingselementen meegenomen die vallen buiten de huidige wettelijke verantwoordelijkheden van het ministerie, zoals de mogelijke voordelen en risico's voor onderzoeksdeelnemers.

STAPPENPLAN AFWEGINGSKADER

Stap 1 - Nagaan voorwaarden voor het in behandeling nemen van de vergunningaanvraag, getoetst door onafhankelijke experts

- Het is redelijkerwijs aannemelijk dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden (Het onderzoeksvoorstel bevat een gedegen wetenschappelijke methodiek)
- De vergunningaanvrager heeft een deugdelijke milieurisicoanalyse uitgevoerd
- De vergunningaanvraag bevat een gedegen monitoringsplan en voldoende veiligheids- en noodmaatregelen
- De aanvrager heeft gemotiveerd waarom het niet mogelijk is om het gentherapieonderzoek uit te voeren op een manier waarbij het milieurisico verwaarloosbaar klein zou zijn

Stap 2 - Identificeren van argumenten vóór of tegen het uitvoeren van het onderzoek

- Voor de volledigheid van de afweging worden er geen a priori voorwaarden gesteld aan de relevantie van argumenten. Argumenten vóór het uitvoeren van het onderzoek hebben bijvoorbeeld betrekking op mogelijke gezondheidswinst bij de desbetreffende patiëntengroep. Argumenten tegen het uitvoeren van het onderzoek hebben bijvoorbeeld betrekking op risico's voor mens en milieu, of de indirecte economische risico's bij schade aan het milieu.

Stap 3 - Afweging van de voor- en tegenargumenten

- Het nemen van een conceptbesluit

Stap 4 - Het inventariseren van verschillende zienswijzen op conceptbesluit

- Het inventariseren van zienswijzen op het conceptbesluit
- Het nemen van een definitief besluit

Tabel 1. Overzicht stappenplan afwegingskader

4.1 STAP 1. VOORWAARDEN VOOR HET IN BEHANDELING NEMEN VAN VERGUNNINGAANVRAAG

Hieronder worden vier mogelijke voorwaarden genoemd voor het in behandeling nemen van een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico.

Deze voorwaarden zouden kunnen fungeren als een soort 'checklist'; er zou dan moeten worden nagegaan of de vergunningaanvraag voldoet aan de onderstaande voorwaarden *voordat* er zal worden overgegaan op de afweging of de milieurisico's van dit onderzoek aanvaardbaar zijn. De voorwaarden zijn dat: 1) het redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe wetenschappelijke en maatschappelijk relevante inzichten zal leiden; 2) de vergunningaanvrager een deugdelijke milieurisicoanalyse heeft uitgevoerd; 3) de vergunningaanvraag voldoende veiligheids- en noodmaatregelen en een monitoringsplan bevat en 4) de aanvrager heeft gemotiveerd waarom het niet mogelijk is om het gentherapieonderzoek uit te voeren op een manier waarbij het milieurisico verwaarloosbaar klein zou zijn.

4.1.1 Het is redelijkerwijs aannemelijk dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden

Deze voorwaarde is erop gericht om zeker te stellen dat er genoeg aanleiding is om aan te nemen dat de uitkomsten van het gentherapieonderzoek, waarvoor een vergunning wordt aangevraagd, een (relevante) wetenschappelijke vraag beantwoorden, *voordat* er wordt overgegaan op de afweging of de milieurisico's bij dit onderzoek aanvaardbaar zijn.

Het onderzoek moet dan ook voldoen aan de eisen van een geschikte methodologie van wetenschappelijk onderzoek, om tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap te leiden. Dit betekent dat er geoordeeld moet worden of de onderzoeksvraag inderdaad beantwoord kan worden door het uitvoeren van de beschreven methodologie.²⁷ In het onderzoeksvoorstel moet bijvoorbeeld een goed onderbouwde berekening staan beschreven van het benodigde aantal onderzoeksdeelnemers en een vooropgezet plan voor de statistische analyse van de onderzoeksresultaten (ook al is het voorgenomen aantal onderzoeksdeelnemers klein, omdat de gentherapie gericht is op een specifieke en vaak kleine patiëntengroep).^{28,29}

Vastgesteld wordt dus of het gentherapieonderzoek mogelijk nieuwe medisch-wetenschappelijke kennis zal opleveren. *In welke mate* het onderzoek bijdraagt aan vooruitgang in de medische wetenschap speelt in deze stap geen rol. Het in kaart brengen van de mate van maatschappelijke relevantie van het onderzoek, hoe complex ook, vindt immers plaats *nadat* er is nagegaan of het onderzoek aan de gestelde vergunningvoorwaarden voldoet, namelijk bij de afweging of de bijbehorende milieurisico's aanvaardbaar zijn.

Deze voorwaarde betreffende het wetenschappelijk belang wordt nu al toegepast als toetsingscriterium bij de verplichte medisch-ethische toetsing van gentherapieonderzoek met mensen door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Uit dit toetsingscriterium van de CCMO kan worden afgeleid dat het blootstellen van

onderzoeksdeelnemers aan de lasten en risico's van (gentherapie)onderzoek, alleen gerechtvaardigd wordt geacht als het onderzoek nieuwe medische kennis zal opleveren.^{30,31} Eenzelfde redenering zou toegepast kunnen worden op het blootstellen van het milieu aan risico's; dit zou ook alleen gerechtvaardigd kunnen worden geacht als het onderzoek nieuwe medisch-wetenschappelijke kennis oplevert. Aangezien het wetenschappelijk of kennisbelang al wordt 'afgedekt' door de verplichte toetsing van gentherapieonderzoek door de CCMO, is het ook mogelijk om toestemming van de CCMO als vereiste te stellen voor een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico. Dit zou voorkomen dat een onderzoeksvoorstel twee keer op grond van eenzelfde voorwaarde wordt getoetst.

4.1.2 De vergunningaanvrager heeft een deugdelijke milieurisicoanalyse uitgevoerd waaruit blijkt dat de milieurisico's van het onderzoek groter zijn dan verwaarloosbaar klein

Het milieurisico van een gentherapieonderzoek moet uiteraard in kaart zijn gebracht, om af te kunnen wegen of het aanvaardbaar is. Een vergunningaanvraag zal daarom o.a. bestaan uit een milieurisicoanalyse. Net zoals bij de vergunningprocedure op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico, zal de kwaliteit van deze milieurisicoanalyse gewaarborgd moeten worden door deze te laten toetsen door onafhankelijke experts.⁵ Bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico, moet de aanvrager onderbouwen waarom het milieurisico 'verwaarloosbaar klein' is. In het geval van een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, zal de aanvrager moeten beargumenteren waarom het milieurisico niet 'verwaarloosbaar klein' kan worden gemaakt, maar 'aanvaardbaar' is. Als er onvoldoende informatie beschikbaar is voor de milieurisicoanalyse, kan worden geoordeeld dat de kwaliteit ervan onvoldoende is om een vergunning af te geven.

4.1.2.1 DE VERGUNNINGAANVRAAG BEVAT EEN GEDEGEN MONITORINGSPLAN EN VOLDOENDE VEILIGHEIDS- EN NOODMAATREGELEN

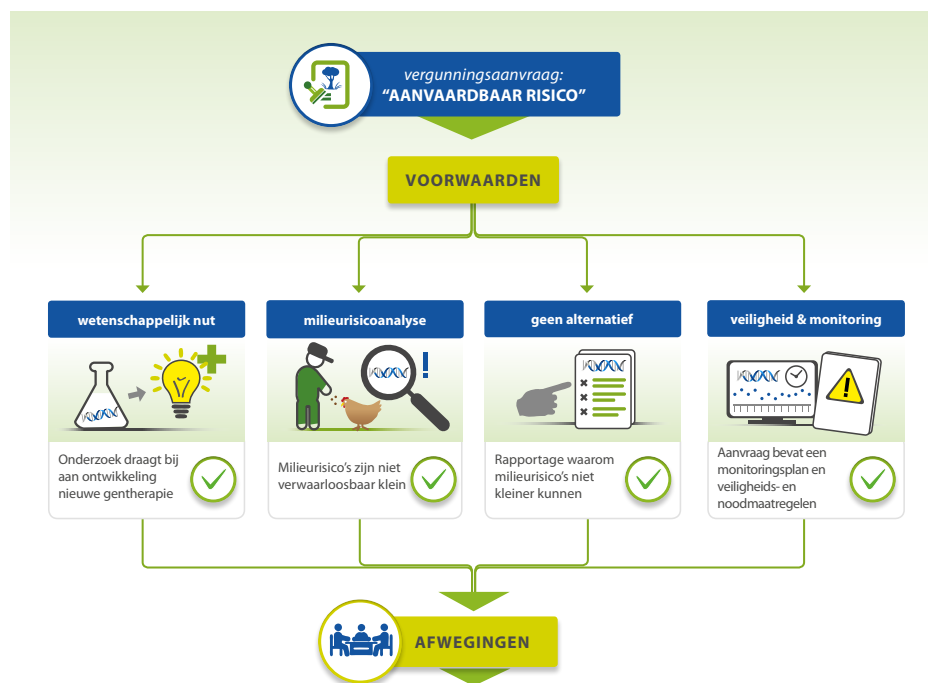
Een monitoringsplan is nodig om vast te kunnen stellen of de milieurisico's van een gentherapieonderzoek al dan niet optreden. Mocht er sprake zijn van een groter risico op schade aan het milieu dan verwacht in de milieurisicoanalyse, dan zijn veiligheids- en noodmaatregelen nodig om adequaat in te kunnen grijpen. Deze veiligheidsmaatregelen kunnen bijvoorbeeld (additionele) inperkingsmaatregelen betreffen om verspreiding van het ggo in de omgeving van de onderzoeksdeelnemer in te perken. Sommige veiligheidsmaatregelen worden niet bij voorbaat ingezet, omdat ze als disproportioneel worden beschouwd. Een onderzoeksdeelnemer kan bijvoorbeeld niet op voorhand maandenlang in isolatie in een ziekenhuis worden gehouden na toediening van een gg-virus als gentherapie, om volledig te voorkomen dat dit gg-virus

⁵ Voor de huidige vereiste informatie over milieurisico's bij een vergunningsaanvraag voor gentherapieonderzoek, zie: <https://loketgentherapie.nl/aanvraagformulier/deel-a-bioveiligheidsaspecten>

in een later stadium alsnog in het milieu terechtkomt. Als het milieurisico groter blijkt dan verwacht, zal de vergunning worden ingetrokken en het onderzoek worden stopgezet, conform de EU-richtlijn 2001/18/EG.³² De aanvrager zal moeten onderbouwen waarom de gestelde monitoring-, veiligheids- en noodmaatregelen effectief zijn.

4.1.3 De aanvrager heeft gemotiveerd waarom het niet mogelijk is om het gentherapieonderzoek uit te voeren op een manier waarbij het milieurisico verwaarloosbaar klein zou zijn

Een vergunningaanvrager moet ernaar streven om het risico voor mens en milieu zo klein mogelijk te houden. Deze voorwaarde zou betekenen dat de vergunningaanvraag wordt afgewezen als er een alternatieve onderzoeksopzet mogelijk is met een kleiner risico voor mens en milieu, die dezelfde onderzoeksvraag zou kunnen beantwoorden. In de medische ethiek wordt ook wel naar het principe van subsidiariteit verwezen als er wordt gestreefd naar het inzetten van het minst schadelijke alternatief om het een bepaald doel te bereiken.³³ Bij het toepassen van een ggo bij gentherapieonderzoek, kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het aanbrengen van additionele genetische modificaties in het virus om de kans op verspreiding (verder) te beperken. Als de aanvrager kiest om dergelijke modificaties niet door te voeren, dient die keuze gemotiveerd en onderbouwd te worden.



Figuur 2: Voorwaarden voor het in behandeling nemen van vergunningaanvraag

4.2 STAP 2. HET IDENTIFICEREN VAN ARGUMENTEN VÓÓR EN TEGEN HET AFGEVEN VAN EEN VERGUNNING

Deze stap bestaat uit het inventariseren van alle relevante argumenten. In eerste instantie zullen alle argumenten als gelijkwaardig worden beschouwd. Er zullen geen argumenten *a priori* uitgesloten worden, tenzij ze een 'absoluut' karakter hebben en bijvoorbeeld genetische modificatie per definitie uitsluiten. Bij het instellen van deze vergunningsmogelijkheid, is namelijk al (impliciet) besloten dat genetische modificatie niet per definitie onacceptabel is.

Argumenten om een ingediende vergunningaanvraag al dan niet toe te kennen, worden in deze signalering ook wel afwegingselementen genoemd. Een voorbeeld van deze afwegingselementen is te vinden in Tekstvak 4. Dit kunnen praktische argumenten zijn of argumenten die gericht zijn op de eventuele uitkomsten van het onderzoek. Een voorbeeld van een praktisch argument tegen het uitvoeren van een onderzoeksvoorstel zou kunnen zijn, dat het lastig zal worden om voldoende onderzoeksdeelnemers te vinden om het onderzoek succesvol af te ronden. Een argument voor het afgeven van een vergunning, gericht op de uitkomsten van het onderzoek, zou bijvoorbeeld kunnen zijn dat het mogelijk bijdraagt aan een effectieve behandeling voor een ernstige ziekte. Het identificeren van indirecte gevolgen van het toestaan of het afwijzen van een onderzoeksvoorstel, zal ook onderdeel uitmaken van het afwegingskader. Hierbij kan gedacht worden aan indirecte economische consequenties van de verspreiding van een gg-virus dat ziekte veroorzaakt in landbouwdieren.^t

Onderstaande afwegingselementen zijn nu breed toepasbaar, en kunnen specifieker worden gemaakt naarmate het afwegingskader vaker is toegepast, en er meer duidelijkheid is over de mogelijke milieurisico's bij vergunningaanvragen op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico.

VOORBEELDEN VAN AFWEGINGSELEMENTEN

Hieronder wordt een aantal afwegingselementen gemarkeerd ter verheldering van het doel van deze signalering; d.w.z. het in kaart brengen van afwegingselementen bij een gentherapieonderzoek-vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico.

Voorbeeldcasus gentherapieonderzoek

Bij mensen met een hersentumor werd via een katheter een gg-virus ingebracht dat erop is gericht om de tumorcellen te vernietigen (zie casus uit Tekstvak 1). Het gg-virus dat werd toegepast was genetisch zo gemodificeerd dat het verschillende

^t Mogelijke (indirecte) economische consequenties van schade aan mens of milieu worden niet meegenomen in de milieurisicoanalyse bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' risico

typen cellen zou kunnen infecteren, maar zich alleen in tumorcellen zou kunnen repliceren, wat vervolgens voor celdood zou zorgen. Qua milieurisico was het 'worst-case'-scenario, dat het gg-virus zou recombineren met een wildtype van het virus, waardoor een virus zou ontstaan dat onbedoelde schadelijke effecten zou kunnen hebben.

Gezondheidswinst: De gentherapie zou de groei van hersentumoren misschien kunnen remmen

(Toekomstige) Patiënten met een hersentumor hebben belang bij de ontwikkeling van een effectieve gentherapie. De gentherapie zoals beschreven in Tekstvak 1 was gericht op mensen met kanker waarvoor geen andere effectieve behandeling beschikbaar was. Het genoemde onderzoek zou aan deze ontwikkeling kunnen bijdragen. In medisch onderzoek kan nooit vooraf met zekerheid worden gesteld welke gentherapeutica uiteindelijk gezondheidswinst bij de patiënt zullen opleveren, maar dit onderzoek gaf wel de mogelijkheid om de vraag te beantwoorden of het gg-virus veilig toegediend kan worden en of het mogelijk werkt tegen hersentumoren.

Risico voor het milieu: Als het gg-virus recombineert met een wildtype virus, heeft dit mogelijk schadelijke effecten

In deze casus is er sprake van een mogelijk milieurisico, mocht het gg-virus recombineren met een wildtype virus en zich daardoor verder zou kunnen verspreiden. Het is niet zeker wat daarvan de effecten zouden kunnen zijn. Deze onzekerheid maakt de afweging complex.

Mogelijkheden om risico voor het milieu in te perken:

24-uursverpleging op thuisadres bij verlaten ziekenhuis

Bij een ggo-vergunningaanvraag is het altijd de vraag of verdere inperkingsmaatregelen mogelijk en proportioneel zijn. In het geval van deze casus zijn er later inperkingsmaatregelen aan het onderzoeksvoorstel toegevoegd, waaronder het aanbieden van 24-uursverpleging bij onderzoeksdeelnemers thuis, mochten zij het ziekenhuis eerder dan gepland verlaten. Deze inperkingsmaatregelen werden effectief geacht en in redelijke verhouding tot het doel (proportioneel).

Tekstvak 4. Voorbeelden van afwegingselementen, op basis van voorbeeld vergunningaanvraag beschreven in Tekstvak 1.

4.2.1. Identificeren van argumenten vóór het geven van een vergunning

Onderstaande afwegingselementen dienen meegenomen te worden bij het wegen van de mogelijke meerwaarde van een gentherapieonderzoek.

Als gentherapieonderzoek bijdraagt aan gezondheid en welzijn

De redenen om gentherapieonderzoek met een risico voor mens en milieu toe te laten, zullen met name te maken hebben met de mogelijke gezondheidswinst die de desbetreffende gentherapie zou kunnen opleveren. Vaak worden gentherapieën ontwikkeld voor patiënten voor wie geen effectieve behandeling bestaat. De gezondheidswinst die mogelijk te behalen is met de gentherapie is afhankelijk van de antwoorden op onderstaande vragen.

- In hoeverre draagt **de kennis die met dit onderzoek kan worden opgedaan** bij aan de totstandkoming van een effectieve therapie tegen de te behandelen ziekte? De aanvrager dient de meerwaarde van het specifieke onderzoek te motiveren. Daarbij is onder andere de vraag: wat is het voordeel van deze specifieke potentiële behandeling in vergelijking met eventueel andere behandelingen (in ontwikkeling) voor dezelfde ziekte? Is er al een behandeling voor de ziekte, en zo ja, hoe effectief is die? Is er meer kans dat deze gentherapie leidt tot een effectieve behandeling in vergelijking met andere behandelingen? Het is lastig om dit afwegingselement goed in kaart te brengen voorafgaand aan de vergunningverlening, omdat de effectiviteit en de mogelijke bijwerkingen nog moeten worden onderzocht. Om een snelle ontwikkeling van een effectieve gentherapie te stimuleren, zou ook meegewogen kunnen worden of de resultaten van het onderzoek breed beschikbaar zullen zijn.^u
- Wat zijn de **verwachte effecten van de gentherapie, en hoe groot is de kans dat deze effecten optreden?** Hierbij zou in kaart moeten worden gebracht of er sprake zal zijn van volledige genezing, of in sterke, middelmatige of lichte mate verlichting van symptomen. Wat is de belasting van de behandeling voor de patiënt, en hoe verhoudt deze zich tot de eventueel bestaande therapie(ën)? Daarbij kunnen ook de eventueel verwachte bijwerkingen worden meegenomen, en andere nadelen van de behandeling. Bij een Fase II/III klinisch onderzoek, zal de aanvrager een inschatting moeten maken van het verwachte effect van de gentherapie (daar worden de uitkomstmaten van een onderzoek namelijk op gebaseerd). Deze verwachtingen zullen ook in de afweging meegenomen moeten worden. En deze verwachtingen zullen onderbouwd moeten worden, bijvoorbeeld op basis van resultaten uit preklinisch dieronderzoek.
- Het is de vraag of en in hoeverre de **mogelijke voordelen van het onderzoek voor onderzoeksdeelnemers** meegenomen moeten worden bij de afweging

^u Het snelle delen van onderzoeksresultaten kan op gespannen voet staan met eventuele commerciële belangen van het onderzoek.

om voor het desbetreffende onderzoek al dan geen vergunning te verlenen. Of er sprake is van therapeutisch voordeel voor de onderzoeksdeelnemers is onzeker (ook al wordt in de regel alleen fase II en fase III van klinisch onderzoek als therapeutisch beschouwd), omdat de effectiviteit van het middel nog onbekend is (daarom is het onderzoek nodig). Als een gentherapie gericht is op een patiëntenpopulatie waarvoor momenteel geen effectieve behandeling beschikbaar is, bijvoorbeeld, kan er veel hoop op een bepaald gentherapieonderzoek zijn gericht. Daarbij moet worden gewaakt dat de medische interventie die wordt onderzocht, wordt begrepen door een onderzoeksdeelnemer als behandeling die wordt voorgeschreven in het kader van zorg, waardoor er valse hoop kan ontstaan (therapeutische misconceptie).

- Wat is de **ernst van de te bestrijden ziekte**: licht, matig, ernstig? Daarbij kan de huidige (gouden standaard) behandeling worden meegenomen; hoe effectief is deze behandeling tegen de symptomen en welke nadelen heeft deze behandeling? In bredere zin zou hier gekeken moeten worden naar de voor- en nadelen van alternatieve behandelingen - indien beschikbaar - in vergelijking met de gentherapie die wordt onderzocht, zoals bijvoorbeeld het aantal ziekenhuisbezoeken dat nodig is voor een behandeling.
- **Wie wordt er getroffen door de ziekte?** Om de potentiële verlaging in ziektelast in kaart te brengen die de gentherapie potentieel zou kunnen bewerkstellingen, is het van belang om in kaart te brengen wie er lijdt aan de desbetreffende ziekte. Wat typeert deze patiëntenpopulatie; komt de ziekte bijvoorbeeld voor in een bepaalde leeftijdsgroep, of is er in de regel ook sprake van co-morbiditeit? Hoeveel mensen met de desbetreffende ziekte zijn er (naar schatting) in Nederland, en hoeveel mensen worden er per jaar met deze ziekte gediagnosticeerd? Bij het meenemen van dit afwegingselement, zou gewaakt moeten worden dat de eigenschappen van de patiëntenpopulatie of het aantal patiënten een oneigenlijke rol gaan spelen in de afweging, bijvoorbeeld in het (onwaarschijnlijke) geval dat het een ziekte betreft die geassocieerd is met een ongezonde leefstijl.

Naast tegenslagen in effectiviteit van de gentherapie of de veiligheid ervan, kunnen ook implementatieproblemen ervoor zorgen dat een gentherapie niet tot de te verwachten gezondheidswinst leidt. Hoge kosten voor een gentherapie zouden uiteindelijk bijvoorbeeld kunnen voorkomen dat een middel voorgeschreven kan worden. Aangezien de eventuele toekomstige kosten voor een gentherapie nog niet bekend zijn in de onderzoeksfase, kunnen deze niet worden meegewogen in het afwegingskader. Het Zorginstituut Nederland beoordeelt de kosteneffectiviteit van gentherapieën wanneer mogelijke vergoeding van de gentherapie in overweging wordt genomen.³⁴

Financiële overwegingen

- Wat zijn de **financiële kosten ten gevolge van de te bestrijden ziekte** met de huidige behandelingen? Dit afwegingselement is alleen direct relevant als het

bij de vergunningaanvraag bijvoorbeeld al duidelijk is dat de gentherapie die wordt onderzocht mogelijk een goedkoper alternatief biedt in vergelijking met bestaande behandelingen. De financiële kosten van een gentherapie kunnen mede van belang zijn om de toegankelijkheid van gezondheidszorg te behouden. Ten tijde van onderzoek, zal het echter nog onduidelijk zijn wat de (exacte) prijs van de gentherapie zal zijn – als de gentherapie al op de markt gebracht gaat worden. Slechts een deel van het gentherapieonderzoek leidt immers tot een effectieve behandeling.³⁵ Aangezien gentherapieonderzoek nodig blijft om uiteindelijk een effectieve gentherapie te kunnen ontwikkelen, geeft dit relatief lage percentage op zichzelf geen reden om onderzoeksvoorstellen bij voorbaat af te wijzen. Als de onderzochte gentherapie relatief duur zal zijn, zou dit nog niet doorslaggevend moeten zijn bij de afweging over de aanvaardbaarheid van de milieurisico's, mede omdat het Zorginstituut Nederland oordeelt of de prijs van geneesmiddelen past binnen het zorgbudget.

De eventuele meerwaarde van gentherapieonderzoek voor medisch-technologische vooruitgang in het algemeen

De bijdrage die het desbetreffende onderzoek zou kunnen leveren aan de vooruitgang van de medische wetenschap zou een bijkomende reden kunnen vormen om het onderzoek uit te voeren.

- De technologische en medische kennis die wordt opgedaan met het onderzoek kan bijvoorbeeld ook van belang zijn bij de **ontwikkeling van gentherapeutica voor andere patiëntengroepen**. In de praktijk is er lastig invulling te geven aan dit afwegingselement, omdat het cumulatieve effect dat verschillende onderzoeken samen leiden tot vooruitgang in medische kennis, moeilijk te vertalen is naar de bijdrage van één onderzoek aan deze algemenere vooruitgang.
- De ontwikkeling van een gentherapie kan voordelen hebben voor de **efficiëntie van de gezondheidszorg**. Bijvoorbeeld als de behandeling maar één keer toegediend hoeft te worden, terwijl een alternatieve behandeling meerdere ziekenhuisbezoeken of -opnames zou vragen, met daarbij meer belasting voor zorgpersoneel en hogere kosten.
- Indirect zal het afwijzen van de vergunningaanvraag ook **negatieve consequenties kunnen hebben voor het vertrouwen van bijvoorbeeld de desbetreffende patiëntengroep, diens naasten en betrokken onderzoekers, en dat de overheid medisch-technische innovatie bevordert**. Anderzijds kan het publieke vertrouwen dat de overheid mens en milieu beschermt tegen schade afnemen als een vergunning wordt afgegeven en er vervolgens milieuschade ontstaat. In de praktijk, zal dit afwegingselement waarschijnlijk alleen op de achtergrond spelen, omdat het niet meetbaar of tastbaar genoeg is om het een rol te laten spelen in de afweging.



Figuur 3. Overzicht afwegingselementen

4.2.2. Identificeren van argumenten tegen het geven van een vergunning

Om een weloverwogen afweging te maken, zullen vervolgens de argumenten in kaart worden gebracht om de vergunning op basis van een aanvaardbaar milieurisico niet toe te kennen. Die argumenten zullen naar alle waarschijnlijkheid betrekking hebben op het milieurisico en de eventuele impact daarvan op de economie en maatschappij.

Het milieurisico en de mogelijke impact daarvan op economie en maatschappij

Bij het toekennen van een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, is er per definitie sprake van een milieurisico. Om te kunnen besluiten of een milieurisico van een ggo-toepassing aanvaardbaar is, moet het risico tegen de voordelen van de ggo-toepassing worden afgewogen. Om deze afweging te kunnen maken, zal het milieurisico op kwalitatieve wijze in kaart worden gebracht bij de milieurisicobepoordeling als onderdeel van de vergunningaanvraag - zoals beschreven in Hoofdstuk 2. Om

deze reden is de COGEM ten tijde van het uitkomen van deze signalering (in het jaar 2022) bezig met het in kaart brengen van generieke risicoklassen van milieurisico's op kwalitatieve wijze, als handvat om de milieurisico's te kunnen evalueren en wegen.^v De belangrijkste elementen daarvan worden beschreven in Tekstvak 5. De economische en maatschappelijke impact van milieurisico's staan apart beschreven omdat deze normaliter bij een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico niet worden meegenomen.

HANDVATTEN VOOR HET EVALUEREN VAN MILIEURISICO'S

Door de COGEM is een aantal aspecten geïdentificeerd die van belang zijn voor het kwalificeren van milieurisico's. Samengevat, hebben deze aspecten deels betrekking op de ernst van het effect en deels op de kans dat dit effect zal plaatsvinden. De volgende algemene kenmerken zijn hierbij geïdentificeerd die in onderlinge samenhang bepalen hoe de grootte van een milieurisico gekwalificeerd moet worden:

Wie of wat ondervindt eventuele nadelige effecten: Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden in verschillende 'domeinen' zoals: mens, dier, gewas, natuur, specifieke ecosystemen, etc.;

De grootte van de populatie of het ecosysteem die of dat blootgesteld wordt en (mogelijk) nadelige gevolgen ondervindt;

De ernst of grootte van het effect;

Omkeerbaarheid van het effect of mogelijkheden om het effect tegen te gaan;

De waarschijnlijkheid dat een effect optreedt.

Gezien de huidige en de thans in ontwikkeling zijnde gentherapieën lijken eventuele milieurisico's hoofdzakelijk betrekking te hebben op mensen (de bevolking) en (warmbloedige) dieren.

Als het een risico voor mensen betreft, zal onder meer in kaart gebracht moeten worden wat de ernst van het effect is. Dit kan bijvoorbeeld variëren van een lichte verkoudheid tot levensbedreigende gezondheidsschade. Welke groep mensen zal risico lopen? Is dit een beperkte groep mensen met een broze gezondheid, of is er sprake van een mogelijk schadelijk effect op een groot deel van de populatie? Is er sprake van een mogelijk schadelijk effect op een groot deel van de populatie? Is er een vaccin of geneesmiddel beschikbaar om eventuele ernstige gevolgen te bestrijden?

^v De verschillende risicoklassen van milieurisico's zijn door de COGEM in kaart gebracht in het kader van een signalering over dit onderwerp waar momenteel aan wordt gewerkt. Deze signalering bouwt voort op EU Richtlijn nummer 2018/350.

Indien het een risico voor dieren betreft, kan onderscheid gemaakt worden tussen huisdieren, landbouwhuisdieren en wilde dieren. Wederom zal de grootte van het milieurisico bepaald worden door de ernst van het effect, de grootte van de mogelijk blootgestelde en aangetaste populatie (waarbij het verspreidingspotentieel van het ggo en de mogelijke groepsimmunitet in de populatie een belangrijke rol spelen), en de mogelijkheden om de gevolgen te beperken bijvoorbeeld d.m.v. vaccins of ruiming van getroffen dieren.

Vanuit het oogpunt van de milieurisicobeoordeling is er een verschil tussen (landbouw)huisdieren en wilde dieren. Ernstige nadelige effecten op huisdieren en landbouwhuisdieren zullen in de regel tot meer emotionele en economische schade leiden en waarschijnlijk tot meer maatschappelijke onrust. De verdere impact op ecosystemen en de natuur zal daarbij waarschijnlijk beperkt blijven, zolang de (landbouw)huisdieren het ggo niet overdragen naar wilde dieren. Bij wilde dieren is het de vraag of de eventuele effecten de populatiegrootte significant nadelig zullen beïnvloeden (op lokaal niveau of op grote schaal) en of, en hoe snel, een populatie zich kan herstellen. Ook het effect op het ecosysteem als de populatie van een getroffen diersoort krimpt of zelfs geheel verdwijnt, moet meegewogen worden. Hierbij is de Wet natuurbescherming in het geding die onder meer beoogt verschillende planten- en diersoorten te beschermen.

Het bovenstaande heeft voornamelijk betrekking op de nadelige effecten die kunnen optreden. Daarnaast wordt er bij de milieurisicobeoordeling gekeken naar de waarschijnlijkheid dat een effect zal optreden. De waarschijnlijkheid dat een effect optreedt is vaak lastig te kwalificeren en hangt van veel factoren af. Hoe groot is bijvoorbeeld de kans dat een wild dier in aanraking komt met een gentherapeuticum? Het is daarbij ook de vraag of alle mogelijke besmettingsroutes afdoende in beeld zijn.

Tekstvak 5. Handvatten voor het kwalitatief evalueren van milieurisico's

Economische risico's als gevolg van schade aan het milieu door gentherapieonderzoek

In de Nederlandse regelgeving rondom het toepassen van ggo's, is geen ruimte opgenomen om eventuele economische schade en risico's af te wegen. Bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico wordt 'alleen' naar de risico's voor mens, dier en milieu gekeken. Bij een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, kan de eventuele economische impact van schade aan het milieu wel meegenomen worden. De mogelijk grote impact van economische risico's als gevolg van milieurisico's is een reden om deze wel mee te nemen in de afweging. Anderzijds, zal het voor de aanvrager en diegenen die het afwegingskader zullen toepassen ingewikkeld zijn om deze in kaart te brengen, net zoals bij de inschatting van de eventuele financiële baten van het desbetreffende onderzoek, mocht er bijvoorbeeld een gentherapie worden onderzocht die goedkoper zal zijn dan de alternatieve behandeling.

Een voorbeeld van economische risico's, is dat een ggo een **infectie-uitbraak onder landbouwhuisdieren** zou veroorzaken, waardoor deze mogelijk (uit voorzorg) geruimd zouden moeten worden. Naast de onwenselijke consequenties vanuit een dierenwelzijns perspectief, zou dit uiteraard ook **economische consequenties hebben voor de eigenaren** van landbouwhuisdieren (mogelijk ook voor de overheid, als er bijvoorbeeld een ruimingsvergoeding betaald wordt). De economische consequenties van de eventuele verspreiding van een humaan gg-virus onder mensen kunnen erg variëren. De COVID-19 pandemie heeft laten zien hoe groot de economische impact van de verspreiding van een ziekteverwekkend virus kan zijn.³⁶ Ook de verspreiding van een tamelijk onschuldig verkoudheidsvirus kan echter nadelige economische gevolgen hebben, door een algemene toename in het ziekteverzuim bijvoorbeeld.

Ook al is de verspreiding van een eventueel gg-virus lokaal, de **economische consequenties ervan spreiden zich al snel uit door de eventuele productie- of distributieketen**. Zo heeft het sluiten van fabrieken door de verspreiding van het COVID-19 virus in Azië, gezorgd voor tekorten aan bepaalde producten in Europa.³⁷

Daarnaast zijn er mogelijk **kosten verbonden aan het risicomanagement** van het milieurisico. Als deze kosten niet worden betaald door de overheid, zal dit geen relevant afwegingselement zijn voor het vergunningbesluit. Dit besluit wordt immers vanuit de overheid genomen. Stel, dat de kosten betaald zullen worden door de financiers van het onderzoek, dan is het aan hen om te besluiten of ze het risico op deze kosten inderdaad willen nemen. In dit geval zal gewaarborgd moeten worden dat de financier van het onderzoek hier ook de financiële middelen voor heeft.

Maatschappelijke impact

Schade aan het milieu die is veroorzaakt door een onverwachte verspreiding van een ggo dat is toegepast in gentherapieonderzoek kan indirecte maatschappelijke impact hebben. De Zwitserse expertcommissie voor bioveiligheid (Swiss Expert Committee for Biosafety; SECB) heeft eind 2019 een aantal elementen van de mogelijke maatschappelijke impact van biologische risico's in kaart gebracht,^w die deels ook van toepassing kunnen zijn als er sprake is van een milieurisico ten gevolge van gentherapieonderzoek:

- **Zorgen samenleving:** het nieuws dat een ggo dat wordt toegepast in onderzoek, onbedoelde schade veroorzaakt aan het milieu, zou zorgen in de bredere samenleving kunnen veroorzaken. In de afgelopen decennia hebben veel toepassingen van genetische modificatie in de publieke belangstelling gestaan,³⁸ en dat ging deels gepaard met zorgen over (onverwachte) effecten. Veiligheid blijkt dan ook bij burgers een belangrijke rol te spelen in het denken over genetische modificatie.²⁴ Zorgen bij burgers over de inbreuk op de veiligheid van het milieu door

w In het rapport van de SECB wordt een voorstel gedaan om biologische risico's te kwantificeren. Zoals eerder al in deze signalering uiteengezet is, zal de milieurisicobeoordeling van ggo's bij gentherapieonderzoek in Nederland van kwalitatieve aard zijn. Vandaar dat er geen kwantitatieve grens te trekken is over wat nog een 'aanvaardbaar' milieurisico is. De verschillende indicatoren van risico die de SECB toepast, zijn echter wel relevant als afwegingselementen in het bovenstaande afwegingskader, zie Swiss Expert Committee for Biosafety, SECB, 2019, zie https://www.efbs.admin.ch/inhalte/dokumentation/Ansichten/Biologische_Risiken_Schweiz/EFBS_Biologische-Risiken_Schlussbericht_E.pdf

gentherapieonderzoek zou daarom passen in de lijn der verwachting. Deze zorgen zouden kunnen worden versterkt door de huidige kennis bij het grote publiek over de mogelijke impact van een virus door de ontwrichtende werking van de COVID-19 pandemie; er zouden zorgen kunnen ontstaan over de kans op een herhaling.

- **Vermindering vertrouwen dat de overheid mens en milieu beschermt tegen schade:** het ggo-beleid heeft als doel risico's voor mens en milieu door werkzaamheden met ggo's te minimaliseren. Mocht de veiligheid van mens en milieu ineens in gevaar komen door een ggo-toepassing die is goedgekeurd door de overheid, dan zou het publieke vertrouwen in de bekwaamheid van de overheid om ggo-toepassingen goed te reguleren kunnen afnemen.^x Zoals eerder genoemd, kan het afwijzen van de vergunningaanvraag anderzijds ook het vertrouwen in de overheid schaden.
- Bij afwijzing van een vergunningaanvraag in Nederland, zouden onderzoekers er eventueel ook voor kunnen kiezen om het **gentherapieonderzoek in een ander land** uit te voeren, waar grotere milieurisico's geaccepteerd worden. Het nadeel hiervan zou zijn dat kennis uit Nederland verdwijnt. Anderzijds, zou het toelaten van grotere milieurisico's in andere landen dan in Nederland nog geen reden hoeven zijn om de eigen normen aan te passen (om een 'race to the bottom' te voorkomen; beleid dat zich blijft aanpassen aan de laagste internationale vereisten), en zal dit maar een enkel onderzoek betreffen - de vergunningprocedure op basis van een 'aanvaardbaar' risico is er immers voor uitzonderingsgevallen.

4.2.3. De rol van fundamentele overwegingen in de afweging of een milieurisico aanvaardbaar is

Over de wenselijkheid van genetische modificatie wordt nog altijd veel gedebatteerd, in Nederland en daarbuiten. Daarbij spelen ook fundamentele overwegingen een rol die zouden kunnen pleiten voor of tegen het uitvoeren van gentherapieonderzoek. Het aanbrengen van genetische veranderingen is bijvoorbeeld strijdig met sommige levensbeschouwelijke of religieuze opvattingen en wordt ook wel gezien als de aantasting van de integriteit van de mens of dier (al is dit in mindere mate van toepassing bij gentherapieonderzoek, omdat daar voornamelijk gg-virussen worden ingezet).²⁴ Anderzijds, is er ook een sterke overtuiging dat genetische modificatie als vorm van wetenschappelijke innovatie uitkomst zal bieden bij tal van (maatschappelijke) kwesties, zoals bij de behandeling van ernstige ziektes d.m.v. gentherapie, en dat het doen van meer gentherapieonderzoek noodzakelijk is.

Bij het aangaan van een afweging of de milieurisico's van het desbetreffende gentherapieonderzoek aanvaardbaar zijn, is er politiek voor gekozen om het toepassen

x Dit zou op gespannen voet staan met de manier waarop de overheid in het algemeen, en het Ministerie van IenW in het bijzonder, zich momenteel inzet voor vertrouwen in de overheid bij stakeholders. Zie bijvoorbeeld het recente rapport over de samenwerking met stakeholders van het ministerie, 29 oktober 2021, <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2021/10/29/stakeholders-van-ienw-aan-het-woord>

van ggo's in principe toelaatbaar te achten – net zoals bij een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico. Middels dit afwegingskader wordt er verder invulling gegeven aan het beleid dat vergunningverlening op basis van een aanvaardbaar risico mogelijk maakt. Er is daarom geen plek in de afweging voor absolute bezwaren tegen genetische modificatie in het algemeen of voor het standpunt dat milieurisico's niet relevant zijn voor de beoordeling of gentherapieonderzoek moet plaatsvinden.

4.3 STAP 3. AFWEGING VAN DE VOOR- EN TEGENARGUMENTEN

Nadat de argumenten voor en tegen het uitvoeren van het onderzoeksvoorstel systematisch in kaart zijn gebracht, zullen ze moeten worden afgewogen om tot een (concept)besluit te komen. Daarbij is een cruciale vraag, of alle relevante informatie inderdaad in kaart is gebracht of dat er nog informatie ontbreekt. Als er informatie ontbreekt, dan zal er eerst moeten worden gekeken of deze informatie nog ingewonnen kan worden en zo ja, hoe.

Is er voldoende informatie verzameld om een afweging te maken, dan kunnen alle argumenten die bij Stap 2 in kaart zijn gebracht, worden geordend. Hierbij is het essentieel dat de waarden die de argumenten representeren expliciet worden benoemd. Een waarde beschrijft iets dat op zichzelf nastrevenswaardig bevonden wordt, zoals 'gezondheidswinst', het 'voorkomen van schade', het behoud van 'privacy' of het respecteren van de autonomie van onderzoeksdeelnemers. Het nastreven van deze waarden is dus geen middel, maar een doel op zich. Dit zijn waarden die veelal al verankerd zijn in het overheidsbeleid, zo heeft de waarde het 'voorkomen van schade' een centrale plek in de milieuwetgeving. Ter illustratie; het toedienen van gentherapie is bijvoorbeeld *op zichzelf* (d.w.z. ongeacht de consequenties) niet nastrevenswaardig; maar de gezondheidswinst die een gentherapie mogelijk kan opleveren is dat wel. De gezondheidswinst is daarbij een *waarde* die wordt nagestreefd met gentherapieonderzoek. Gezondheidswinst voor patiënten is ten slotte een doel op zich, en wordt niet nagestreefd ten behoeve van een 'nog hoger' doel. Aan de andere kant van de afweging, is het inzetten van ggo's *op zichzelf* ook niet problematisch volgens de huidige regelgeving, tenzij dit schade aan mens of milieu kan veroorzaken. Het voorkomen van schade, is daarbij een waarde die met het vergunningensysteem wordt nagestreefd.

Het expliciteren van de waarden die onderliggend zijn aan de genoemde argumenten (of afwegingselementen), verheldert, ten eerste, wat er maatschappelijk op het spel staat. Het maakt duidelijk welke waarden er met het gentherapieonderzoek kunnen worden nagestreefd (bijvoorbeeld gezondheidswinst) en welke waarden er mogelijk worden aangetast (bijvoorbeeld het beschermen van bepaalde dieren). Onderlig-

gende waarden van argumenten kunnen geïdentificeerd worden door de vraag te beantwoorden: waarom is dit een relevant argument; welke waarde streeft dit argument na?

Bij het maken van de afweging of de milieurisico's bij een gentherapieonderzoek aanvaardbaar zijn, bestaat er een gevaar dat een gesprek hierover versmalt tot een biomedisch-technische discussie, bijvoorbeeld over de kans dat een toegepast gg-virus recombineert met een wildtype van het virus en daardoor schade kan veroorzaken. De hypothesen over de werking van de gentherapieën die onderzocht worden zullen namelijk gecompliceerd zijn, net als de milieuriscobeoordeling van gentherapieonderzoek. Dit is ook één van de redenen om het beoordelen van de milieurisicoanalyse van de aanvrager door onafhankelijke experts, gescheiden van de afweging, te laten uitvoeren. Het expliciteren van waarden zal helpen om het doel voor ogen te houden; om tot een weloverwogen besluit te komen of de baten van een onderzoek opwegen tegen bepaalde milieurisico's bij gentherapieonderzoek.

Ten tweede, kan de afweging inzichtelijker worden gemaakt door de argumenten te groeperen op basis van de waarden die ze representeren, zie Figuur 3. Ter illustratie: de argumenten dat 1) een bepaald gentherapieonderzoek zou bijdragen aan een effectieve behandeling tegen hersentumoren, en dat 2) de opgedane kennis bij kan dragen aan de ontwikkeling van andere kankerbehandelingen, vallen bijvoorbeeld beide onder de waarde 'gezondheidswinst'. Als de afweging overzichtelijker wordt gemaakt, draagt dat ook bij aan transparantie over de totstandkoming van de genomen beslissing.

Hierna kunnen de verschillende elementen tegen elkaar worden afgewogen. De weging van de verschillende elementen hangt af van de specifieke casus. Daarbij kunnen er wel generieke aandachtspunten worden genoemd die logischerwijs een rol spelen bij het afwegen van de elementen. Om te beginnen, is de onvoorspelbaarheid van de mate waarin het gentherapieonderzoek zal bijdragen aan gezondheidswinst en over de omvang van het milieurisico, een complicerende factor voor de afweging. Om te helpen voorkomen dat verschillende beoordelaars van de vergunningaanvraag die onzekerheid op een andere manier interpreteren, kan de mate van onzekerheid door de experts op dat gebied worden geëxpliciteerd voordat er op de afweging wordt overgegaan. In de regel zal er voorzichtiger moeten worden gehandeld naarmate er meer onzekerheid (over het milieurisico) is, ook volgens het eerdergenoemde voorzorgsprincipe. Daarnaast, zal er meer jurisprudentie zijn opgebouwd die sturing geeft aan de afweging van verschillende elementen naarmate er meer vergunningaanvragen op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico zijn behandeld (en het afwegingskader vaker toegepast is). Dat betekent dat er bij de onderbouwing van een afweging teruggegrepen kan worden op eerdere beslissingen.

Als de verschillende elementen tegen elkaar zijn afgewogen, dan zal een conclusie getrokken moeten worden: zijn de milieurisico's behorende bij het desbetreffende gentherapieonderzoek aanvaardbaar? Zo ja, dan kan er een vergunning worden afge-

geven. Deze conclusie kan worden onderbouwd met de beschrijving van de gestelde voorwaarden aan de vergunning en de afweging van de bovengenoemde elementen. Zo kan een conclusie dat de milieurisico's bij een gentherapieonderzoek aanvaardbaar zijn - en dat er dus een vergunning afgegeven kan worden – o.a. worden onderbouwd met de voorwaarde dat er geen alternatieve onderzoeksopzet mogelijk is met een kleiner milieurisico en het afwegingselement dat het onderzoek veel gezondheidswinst zou kunnen opleveren.

4.3.1. Onzekerheid bij verwachtingen gentherapieonderzoek en het milieurisico

De argumenten voor en tegen het uitvoeren van gentherapieonderzoek, zoals die hierboven zijn genoemd, gaan veelal gepaard met een zekere mate van onzekerheid. De gezondheidswinst ten gevolge van de gentherapie die wordt onderzocht zal, tot op zekere hoogte, ten slotte ook onvoorspelbaar moeten zijn, omdat er anders immers geen onderzoek naar de effectiviteit van de gentherapie meer nodig zou zijn.

Bij de beoordeling van het milieurisico is een onderscheid te maken tussen twee verschillende soorten onzekerheden: 1) onzekerheid over de kans dat een bepaald effect optreedt, of 2) onzekerheid over de ernst van het effect. In het eerste geval kan bijvoorbeeld de kans, dat er een nieuw virus zal ontstaan door recombinatie tussen een virale vector en een wildtype virus, als zeer klein worden ingeschat. Het feit dat die kans als zeer klein beoordeeld is, zou aanleiding kunnen zijn om dat als aanvaardbaar te beschouwen. In het tweede geval is het vervolgens de vraag of het mogelijke schadelijke effect van een dergelijk recombinant virus ingeschat kan worden.

Deze tweede soort van onzekerheid komt ook deels voort uit de manier waarop wordt ingegrepen als een milieurisico werkelijkheid wordt. De ernst van de totale schade aan mens of milieu hangt bijvoorbeeld af van het moment en de manier waarop wordt ingegrepen om verspreiding van het ggo tegen te gaan. Het is aan te bevelen om informatie over milieurisico's al zo vroeg mogelijk in het onderzoekstraject van de gentherapie te verzamelen, om zoveel mogelijk onzekerheid over het milieurisico bij toekomstig gentherapieonderzoek weg te nemen.³⁹

4.3.2. Grenzen aan een proportionaliteitsafweging

De afweging van de voordelen van het uitvoeren van het onderzoek tegen de nadelen zal moeten plaatsvinden binnen gestelde (juridische) grenzen, d.w.z. dat de afwegingsruimte in de praktijk begrensd zal zijn. In aanvulling op de begrenzing die is vastgesteld in huidige wetgeving en de voorwaarden zoals genoemd in Stap 1, zal de begrenzing afhangen van de bredere (politieke) context waarin een vergunningbesluit genomen dient te worden. Ten tijde van een ontwrichtende pandemie, bijvoorbeeld, zal er mogelijk meer waarde worden toegekend aan een gentherapie-

onderzoek tegen de betreffende ziekte. Ook dan zullen bepaalde grenzen van de proportionaliteitsafweging moeten worden bewaakt.

4.4 STAP 4. HET INVENTARISEREN VAN VERSCHILLENDE ZIENSWIJZEN BETREFFENDE HET CONCEPTBESLUIT

Er kan voor gekozen worden om actief op zoek te gaan naar argumenten voor of tegen het afgeven van een vergunning, bijvoorbeeld door contact te zoeken met betrokkenen en belanghebbenden of een algemener publiek (bijvoorbeeld via een burgerberaad). Het voordeel hiervan kan zijn dat er mogelijk méér relevante argumenten in kaart worden gebracht dan wanneer deze alleen worden geïdentificeerd door de vergunningaanvrager en de beoordelaar. Dit draagt bij aan de totstandkoming van een weloverwogen besluit. Het sluit ook aan bij de uitgangspunten (rode draden) van het lenW-breed afwegingskader voor het bewust omgaan met veiligheid.^y

Dit kan op verschillende manieren vormgegeven worden. Ten eerste is op vergunningbesluiten over gentherapieonderzoek de Uniforme Openbare Voorbereidingsprocedure (UOV) al van toepassing, waarbinnen er formeel gereageerd kan worden op een besluit dat de overheid van plan is om te gaan nemen.^z In dit hoofdstuk wordt deze procedure in het kort uitgelegd, om een zo volledig mogelijk beeld te geven van de (herkomst van) de overwegingen die een rol kunnen spelen bij het definitieve besluit of bepaalde milieurisico's behorend bij een gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' zijn. Daarnaast worden mogelijkheden beschreven om, aanvullend op deze procedure, actief op zoek te gaan naar verschillende perspectieven op een vergunningbesluit.

4.4.1 Huidige procedure om formeel te reageren op conceptbesluit overheid

De UOV-procedure bestaat uit een aantal stappen.^{aa} In het kort, begint de procedure bij het voorbereiden op het besluit door de Minister en het publiceren van de ken-

y Zie bijlage A voor deze uitgangspunten uit: Ministerie van Infrastructuur en Milieu (het huidige ministerie van lenW) (2014). Bewust omgaan met veiligheid: rode draden. Een proeve van een lenM-breed afwegingskader veiligheid; en COGEM (2015) Rode draden in de vergunningverlening: de positie van genetische modificatie in een lenM-breed afwegingskader veiligheid. Signalering CGM/151215-02

z De uniforme voorbereidingsprocedure van paragraaf 3.4 van de Algemene wet bestuursrecht (Awb), geldt alleen als dit bij wettelijk voorschrift of besluit is bepaald (artikel 3:10 Awb), zie; <https://wetten.overheid.nl/BWBR0005537/2022-01-01>. Dit is voor GGO-vergunningen het geval, zie art 9.2.2.3, vierde lid, Wet milieubeheer. In artikel 13.3 van de Wet milieubeheer is bepaald dat eenieder een zienswijze als formele reactie op het conceptbesluit naar voren kan brengen.

aa Voor meer informatie, zie de webpagina van het Ministerie van lenW: <https://platformparticipatie.nl/reageren-/zienswijzenprocedure/default.aspx>

nisgeving over het ontwerpbesluit en de verdere procedure in de Staatscourant (en mogelijk ook in andere kranten). Nadat de kennisgeving is gepubliceerd, wordt het ontwerpbesluit (digitaal) ter inzage gelegd. Op dit ontwerpbesluit kan binnen een bepaalde termijn gereageerd worden door het indienen van een 'zienswijze'.^{ab} Daarna neemt de minister een definitief besluit, die ook zal worden gepubliceerd in de Staatscourant. Er wordt daarbij altijd aangegeven wat met de ingediende zienswijzen is gedaan.

Tegen het definitieve besluit kan in beroep worden gegaan door belanghebbenden (dit kunnen ook rechtspersonen zijn) bij de Raad van State.^{ac} Omdat een milieurisico een brede maatschappelijke impact kan hebben, zou bij de Raad van State een besluit genomen moeten worden wie bij er bij deze vergunningenbesluiten als 'belanghebbend' gezien kunnen worden. Mogelijk is de potentiële impact van het milieurisico zo breed, dat in de praktijk iedereen als 'belanghebbend' aangemerkt kan worden, en in beroep kan gaan.

Hierbij is van belang, dat de wet voorschrijft dat een vergunning slechts kan worden geweigerd in het belang van de bescherming van de gezondheid van de mens en van het milieu.^{ad} In lijn met deze wet, zou een vergunningaanvraag dus alleen kunnen worden afgewezen op basis van een 'onaanvaardbaar' risico voor mens en milieu, en niet op basis van een gebrek aan baten van het gentherapieonderzoek.

4.4.2 Actief verzamelen van verschillende perspectieven op de vergunningaanvraag

Er zijn tal van manieren om verschillende perspectieven te verzamelen op de vraag of een milieurisico bij een gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' is. Er kunnen interviews gehouden worden met verschillende belangenbehartigers, zoals met mensen van betrokken patiëntenverenigingen, bedrijven of niet-gouvernementele organisaties (NGO's). Op een langere termijn kan ook een bredere inspraak georganiseerd worden door een zogenaamd burgerberaad in te zetten. Hierbij worden (kleine) groepen van burgers geselecteerd, die representatief dienen te zijn voor de groep of samenleving

ab Iedereen is vrij om een zienswijze in te dienen bij een ontwerpbesluit over een ggo-vergunningsaanvraag over gentherapieonderzoek op grond van artikel 3.15, tweede lid Algemeen wet bestuursrecht in samenhang met artikel 13.3 van de Wet milieubeheer

ac Bij een UOV-procedure (afdeling 3.4 Awb) wordt de bezwaarschriftprocedure overgeslagen en dient meteen beroep te worden ingesteld bij de bestuursrechter (art. 7:1 lid 1 sub d Awb). De belanghebbenden die in beroep kunnen gaan kunnen omwonenden, maar ook patiëntenorganisaties en milieuvorgansaties, zie art 1:3, eerste en derde lid, Awb

ad Een vergunning kan - in meer zeldzamere gevallen - ook worden geweigerd; indien de uitvoering van een voor Nederland verbindend verdrag of een voor Nederland verbindend besluit van een volkenrechtelijke organisatie daartoe noopt, of in het geval en onder de voorwaarden, bedoeld in artikel 3 van de Wet bevordering integriteitsbeoordelingen door het openbaar bestuur, indien dat bij de maatregel is bepaald, zoals beschreven in artikel 9.2.2.3, tweede lid, van Wet Milieubeheer



waar het te nemen besluit op van toepassing is. Deze groep wordt geïnformeerd over de desbetreffende casuïstiek rondom het besluit, waarna de verschillende argumenten voor of tegen het afgeven van een vergunning in de groep kunnen worden verzameld. Het resultaat zou de afweging of een bepaald milieurisico 'aanvaardbaar' is, zoals geschetst in dit afwegingskader, kunnen informeren. Het organiseren van een vorm van inspraak van burgers zou daarnaast – waar relevant – kunnen bijdragen aan het verkleinen van de afstand tussen burger en overheid en burgers zouden zich meer gehoord kunnen voelen.

Er zijn ook redenen om niet actief op zoek te gaan naar meer (verschillende) perspectieven op de afweging. Bij veel besluiten van de overheid over maatschappelijke risico's, wordt niet actief op zoek gegaan naar andere perspectieven. Bij een vorm van inspraak door burgers, blijft het onder meer de vraag in hoeverre de geselecteerde groep burgers, een specifieke groep in de samenleving of de 'algemene burger' representeert. Daarnaast brengt het actief verzamelen van perspectieven ook het risico op (de perceptie van) vooringenomenheid met zich mee, omdat het de vraag kan oproepen waarom sommige mensen of partijen benaderd zijn en anderen niet. Binnen de huidige termijnen van de vergunningprocedure is er daarnaast weinig tijd en ruimte om dit goed uit te voeren. Het maken van deze tijd en ruimte zou kunnen ingaan tegen de inzet van het Ministerie van IenW om de vergunningprocedures voor genetherapieonderzoek te versnellen.⁴⁰ In de praktijk zal er een balans gevonden moeten worden tussen efficiëntie in de vergunningprocedure en besluitvorming die zo goed mogelijk geïnformeerd is.



5

VRAGEN AAN DE VERGUNNINGAANVRAGER

De vergunningaanvrager moet meer informatie aanleveren voor een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' dan op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico. De elementen die in het afwegingskader zijn geïdentificeerd als relevant voor de afweging, kunnen vertaald worden naar een vragenlijst die de vergunningaanvrager zou moeten invullen, zoals weergegeven in onderstaande tabel. De bewijslast om te motiveren dat bepaalde milieurisico's bij een gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' zijn, ligt bij de vergunningaanvrager. Dat voorkomt dat de partij die besluit over de vergunningafgifte, zelf alle argumenten moet verzamelen, om te kunnen bepalen of de risico's van het betreffende gentherapieonderzoek aanvaardbaar zijn of niet. Sommige afwegingselementen zullen echter niet door de vergunningaanvrager in kaart kunnen worden gebracht, afhankelijk van de specifieke aanvraag, bijvoorbeeld als het eventuele indirecte economische schade door het aanvaarden van een milieurisico betreft.

Bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico moet de aanvrager volgens de huidige procedure al een analyse geven van het milieurisico. Bij een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico, zouden hier andere argumenten vóór en tegen het uitvoeren van het onderzoek aan toegevoegd kunnen worden, zoals hieronder genoemd.^{ae} Op basis van ervaringen opgedaan bij toepassing van het afwegingskader kunnen de vragen verder worden gespecificeerd.

^{ae} In de EU regeling 2001/18 staat beschreven welke informatie er aan een vergunningaanvrager gevraagd dient te worden. In Nederland zou in aanvulling daarop bovengenoemde informatie gevraagd kunnen worden.

Voorbeeldvragen om informatie over de ggo-toepassing te achterhalen bij vergunningsaanvrager

?

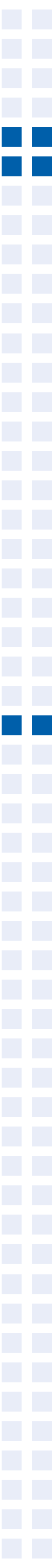
- 1 Wat zijn de symptomen van de ziekte, en hoe wordt deze nu behandeld?
- 2 Hoe ziet de patiëntenpopulatie eruit?
- 3 Welke positieve effecten zou de gentherapie mogelijk kunnen opleveren voor patiënten?
- 4 Welke voor- en nadelen zitten er aan de huidige behandeling - inclusief de financiële kosten - in vergelijking met de gentherapiebehandeling uit de aanvraag?
- 5 Wat zijn, volgens u, mogelijke bezwaren tegen het uitvoeren van dit onderzoek?
- 6 Zijn er praktische obstakels om dit onderzoek succesvol te laten worden, bijvoorbeeld bij het rekruteren van het geplande aantal onderzoeksdeelnemers?
- 7 Bent u bekend met een vergelijkbare behandeling waarvoor al eens een milieurisicobeoordeling is uitgevoerd?
Indien dit het geval is, wat waren de uitkomsten van de milieurisicobeoordeling?
- 8 Zal het ggo mogelijk schadelijk kunnen zijn of worden (in geval van bijvoorbeeld complementatie of recombinatie) voor mensen of dieren?
Zo ja, voor welke groep mensen of dieren is het ggo specifiek schadelijk?
- 9 Hoe ernstig is deze schade en is deze omkeerbaar?
Waarop baseert u uw inschatting?
- 10 Geef aan wat de kans op verspreiding zou zijn: wat zijn de mogelijke verspreidingsroutes en hoe aannemelijk is het dat de verspreiding via deze routes zich voordoet.
- 11 Als u een inschatting zou kunnen maken van de indirecte gevolgen van het milieurisico, hoe zou deze eruit kunnen zien?
 - Is er bijvoorbeeld een indruk te geven van de eventuele economische schade? Zo ja, hoe ziet die eruit en wie lijdt daaronder? (Bij een risico op verspreiding van een infectieziekte onder pluimvee bijvoorbeeld, zou er sprake kunnen zijn van economische schade voor pluimveehouderijen).
 - Is er andere sociaal-maatschappelijke schade te verwachten?
Zo ja, op welke schaal zou dit plaats kunnen vinden?
- 12 Zijn er belanghebbenden die, volgens u, gehoord zouden moeten worden voordat de afweging om wel of geen vergunning te verlenen wordt gemaakt?

Samenvattend

De bovenstaande overwegingen in acht nemend,
waarom vindt u dat er een vergunning afgegeven zou moeten worden?

Beargumenteer uw antwoord

Figuur 4. Voorbeeldvragen om informatie over de ggo-toepassing te achterhalen bij vergunningsaanvrager



6

VERGUNNINGPROCEDURE EN BENODIGDE EXPERTISE VOOR HET AFWEGEN VAN EEN 'AANVAARDBAAR' MILIEURISICO

Het afwegingskader kan op verschillende manieren worden toegepast in de praktijk. Zoals eerder genoemd, is de procedurele inbedding van deze vergunningprocedure nog niet vastgesteld ten tijde van het uitbrengen van deze signalering. Er kan dan ook nog niet worden aangegeven in welke fase van het vergunningstraject het voorgestelde afwegingskader mogelijk relevant wordt. In dit hoofdstuk wordt een aantal keuzemogelijkheden voor de toepassing van het afwegingskader in de praktijk uiteengezet.

6.1 PROCEDURELE INVULLING VOOR HET NAGAAN VOORWAARDEN VERGUNNING

Het nagaan of is voldaan aan de voorwaarden om een vergunningaanvraag op basis van een 'aanvaardbaar risico' in behandeling te nemen, zoals beschreven in Stap 1 van Hoofdstuk 4, kan in de praktijk ingevuld worden door te vereisen dat; 1) de aanvrager al toestemming heeft verkregen voor het onderzoek in het kader van medisch-ethische toetsing (waarbij onderzoeksvoorstellen al aan voorwaarde 1 worden getoetst) en 2) dat er al een toetsing van de milieurisicobeoordeling is uitgevoerd door de betreffende bevoegde instantie (toetsen van voorwaarden 2, 3 en 4). Zonder dat het milieu-risico in kaart is gebracht, kan immers niet worden bepaald of het 'aanvaardbaar' is. Een toetsing van de milieurisicoanalyse is niet anders dan in de huidige procedure bij een vergunningaanvraag op basis van een 'verwaarloosbaar klein' risico. Het nagaan of er aan de vergunningvoorwaarden is voldaan kan in willekeurige volgorde plaatsvinden, zolang het voorafgaat aan de toepassing van het afwegingskader.

Optimaal gebruikmaken van bestaande procedures, kennis en ervaring, kan in de praktijk betekenen dat de kern van de huidige IM-vergunningprocedure op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico onderdeel wordt van de vergunningprocedure op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico. Het opstellen van de milieurisicobeoordeling door de aanvrager en de toetsing ervan door de bevoegde instanties (de kern van de vergunningprocedure bij een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico), moet dan gezien worden als een eerste stap in de vergunningprocedure. Als uit de toetsing

van de milieurisicobeoordeling blijkt dat er wordt voldaan aan de voorwaarden 2, 3 en 4, kan overgegaan worden op de toepassing van het afwegingskader. Het initiatief om een vergunning aan te vragen op basis van een 'aanvaardbaar' risico in plaats van een 'verwaarloosbaar klein' risico ligt dus bij de vergunningaanvrager. De gehele vergunningprocedure zal waarschijnlijk meer tijd in beslag nemen dan de huidige procedure.



Figuur 5. Stappenplan afwegingskader

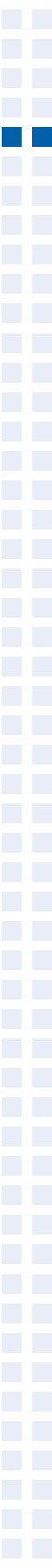
6.2 BENODIGDE EXPERTISE OM TOT EEN OORDEEL OVER 'AANVAARDBAAR' RISICO TE KOMEN

Het vereist een bepaalde mate van deskundigheid om de verschillende afwegingselementen in het beschreven afwegingskader te kunnen wegen in de context van de desbetreffende vergunningaanvraag. Afhankelijk van de afwegingselementen die bij een vergunningaanvraag worden meegenomen, zal de instantie die verantwoordelijkheid zal dragen om de afweging te maken - de 'beoordelaar' – de deskundigheid moeten bezitten om de mogelijke baten en milieurisico's van het gentherapie-onderzoek in te schatten. De informatie die de vergunningaanvrager indient voor de afweging moet getoetst worden, om de juistheid ervan te verifiëren; de aanvrager kan moeite hebben met het juist in kaart brengen van de genoemde afwegingselementen, zoals de mogelijke indirecte economische consequenties van het verwachte milieurisico, maar heeft ook een belang bij het schetsen van een positief beeld van het onderzoek.

De benodigde expertise voor het toepassen van het afwegingskader, zoals beschreven in deze signalering, bevindt zich op het gebied van:

- Medisch-wetenschappelijke meerwaarde van gentherapieonderzoek
- Methodologie van wetenschappelijk (gentherapie)onderzoek (moleculaire biologische kennis)
- Milieurisicobeoordeling van gentherapieonderzoek
- Maatschappelijke impact van nieuwe medische technologieën
- Ethiek (met het doel om het proces waarin de afweging vorm zal krijgen en de argumentatiestructuur te bewaken en waarden te helpen expliciteren)
- Indien economische risico's een rol spelen bij de afweging, bijvoorbeeld als het milieurisico van toepassing is op landbouwhuisdieren, zal er ook expertise op dit gebied nodig zijn
- Patiëntervaringen met de ziekte waarvoor gentherapie in ontwikkeling is

Daarnaast heeft het meerwaarde als diegenen die het afwegingskader toepassen, al ervaring hebben met het afwegen van maatschappelijke risico's. Ongeacht wie de afweging over de aanvaardbaarheid van milieurisico's in de praktijk zal voorbereiden of maken, is het voor het draagvlak van een genomen beslissing van belang om duidelijkheid te scheppen over de totstandkoming van het vergunningbesluit en de verantwoordelijkheden van betrokkenen. Daarbij moet er transparantie zijn over de (grenzen van de) afwegingsruimte voor de beoordelaar. De beoordelaar kan bijvoorbeeld niet besluiten dat het risico van een gentherapieonderzoek onaanvaardbaar is omdat genetische modificatie per definitie onaanvaardbaar is; dat zou ingaan tegen de huidige ggo wet- en regelgeving.



6.3 MILIEURISICO'S VAN GGO-TOEPASSINGEN BUITEN MEDISCH ONDERZOEK MOGELIJK OOK 'AANVAARDBAAR'

Deze signalering is gericht op het gebruik van ggo's in medisch onderzoek met mensen, en daarmee niet op ggo-toepassingen in de landbouw of de industriële sector. In de landbouw en de industriële sector worden nu ook alleen vergunningen afgegeven op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico. Mocht er in de toekomst aanleiding zijn om in deze gevallen ook een 'aanvaardbaar' milieurisico toe te laten, dan zou een afwegingskader mogelijk ook consistentie en transparantie bieden bij het maken van de afweging of een milieurisico 'aanvaardbaar' is. De afwegingselementen die in deze signalering zijn genoemd zijn daarbij echter niet volledig van toepassing, omdat ze zijn toegespitst op medisch onderzoek met mensen, en zouden aangevuld moeten worden.



7

CONCLUSEREND: AANDACHTSPUNTEN BIJ VERDERE INVULLING VAN DE VERGUNNINGSPROCEDURE

Tot op heden is gentherapieonderzoek alleen toegestaan als de milieurisico's 'verwaarloosbaar klein' zijn, maar volgens de regelgeving is het ook mogelijk om gentherapieonderzoek met iets grotere milieurisico's toe te staan, mits deze 'aanvaardbaar' zijn. Ter voorbereiding van mogelijke toekomstige casussen waarbij de aanvaardbaarheid van milieurisico's zal moeten worden afgewogen, heeft de COGEM - op verzoek van het Ministerie van IenW - een afwegingskader geformuleerd met als doel om structuur, consistentie en transparantie te bieden als afgewogen dient te worden of bepaalde milieurisico's bij gentherapieonderzoek 'aanvaardbaar' zijn. Het afwegingskader bestaat uit 4 stappen: 1) Nagaan of er aan de gestelde voorwaarden is voldaan; 2) het identificeren van voor- en tegenargumenten; 3) het afwegen van deze argumenten om tot een conceptbesluit te komen; 4) het inventariseren van verschillende zienswijzen op het conceptbesluit, voordat er een definitieve afweging kan worden gemaakt of bepaalde milieurisico's 'aanvaardbaar' zijn.

Bij het opstellen van het afwegingskader zijn de volgende aandachtspunten geïdentificeerd voor een nadere uitwerking van de vergunningsprocedure op basis van een 'aanvaardbaar' risico:

- **Juridische grondslag informatie van vergunningaanvrager:** In de EU Richtlijn 2001/18/EC is vastgelegd welke informatie aan de aanvrager van een vergunning voor ggo-werkzaamheden mag worden gevraagd. Afhankelijk van welke informatie in de uiteindelijke procedure aan de vergunningaanvrager zal worden gesteld (zie voorgestelde vragenlijst in Hoofdstuk 5), moet gekeken worden of dit in lijn is met de kaders van EU Richtlijn 2001/18.
- **Aansluiting huidige procedures gentherapieonderzoek:** Momenteel worden de baten van gentherapieonderzoek in mensen en milieurisico's bij gentherapieonderzoek apart getoetst en beoordeeld. Bij de toepassing van het bovenstaand beschreven afwegingskader, zouden deze aspecten van gentherapieonderzoek samenkomen. Bij een nadere uitwerking van de vergunningsprocedure zal er gekeken moeten hoe dit (procedureel) ingericht kan worden zodat er zo efficiënt mogelijk gebruikt wordt gemaakt van bestaande expertise en procedures.

- **Verantwoording betrekken belangenbehartigers in besluit:** In Stap 4 van het afwegingskader is ter overweging genoemd dat er ook actief op zoek gegaan kan worden naar verschillende zienswijzen op een afweging of een bepaald milieurisico 'aanvaardbaar' is. Als daarvoor gekozen zou worden, dan dient gemotiveerd te worden waarom bepaalde groepen worden benaderd (en andere niet) en om welke informatie zij worden gevraagd, om belangenverstrengeling te voorkomen en helderheid te creëren over de verschillende verantwoordelijkheden in het vergunningbesluit.
- **Vastleggen van aansprakelijkheid bij schade:** Door vooraf vast te leggen wie er aansprakelijk is in het geval van schade aan het milieu tegen gevolge van gentherapieonderzoek dat is vergund op basis van een 'aanvaardbaar' risico, kan er bij schade snel gehandeld worden en worden voorkomen dat een partij zich pas bewust wordt van deze verantwoordelijkheid nadat er al schade heeft plaatsgevonden.
- **Inrichting vergunningsprocedure:** Door duidelijke grenzen te stellen aan 'aanvaardbaarheid' bij milieurisico's in de vergunningsprocedure, is de afwegingsruimte en daarmee de verantwoordelijkheid van diegenen die besluiten over 'aanvaardbaarheid' helder. Het is aanbevelingswaardig om flexibiliteit te houden in de toepassing van het afwegingskader, zodat deze verder kan worden gespecificeerd afhankelijk van de casuïstiek waarop het zal worden toegepast. Dit kan bijvoorbeeld worden nagestreefd door toepassing van het afwegingskader in de praktijk te evalueren.



BIJLAGE A

TIEN UITGANGSPUNTEN

VEILIGHEIDS- EN RISICODOMEIN

In 2014 is de beleidsnota 'Bewust omgaan met veiligheid: rode draden' uitgebracht door het Ministerie van IenW (voorheen IenM), als onderdeel van het streven naar een integraal afwegingskader voor de verschillende risico- en veiligheidsbeleidsterreinen van het ministerie. De tien uitgangspunten (rode draden) voor het omgaan met veiligheid staan genoemd in onderstaande kadering. De ggo-vergunningverlening valt ook onder de risico- en veiligheidsbeleidsterreinen van het Ministerie van IenW. Vandaar dat de COGEM heeft onderzocht hoe het uitvoeringsbeleid rondom de ggo-vergunningverlening zich verhoudt tot de tien uitgangspunten in deze nota.^{12,13}

UITGANGSPUNTEN BEWUST OMGAAN MET VEILIGHEID

1. Zorg voor een transparant politiek besluitvormingsproces waarbij keuzes worden gemotiveerd.
2. Maak verantwoordelijkheden van overheid, bedrijfsleven en burgers expliciet bij besluiten.
3. Weeg de gevaren en risico's van een activiteit nadrukkelijk, en voor zover mogelijk, tegen de maatschappelijke kosten en baten van die activiteit.
4. Betrek de burger in een vroegtijdig stadium bij beleidsvorming, waarbij de mate en vormgeving van die betrokkenheid afhankelijk is van het vraagstuk.
5. Houd waar mogelijk rekening met cumulatie/stapeling van risico's van verschillende oorsprong.
6. Pas het voorzorgsprincipe toe bij nieuwe of onzekere risico's.
7. Betrek, vooral bij nieuwe risico's, de samenleving bij het hele beleidsvormingsproces en ga in gesprek over belangen, emoties, risicoperceptie en ethische overwegingen.
8. Benut bestaande kennis in de samenleving om vroegtijdig nieuwe risico's te signaleren.
9. Verbind security & safety: houd zicht op het één als het beleid zich op het andere richt, en onderzoek mogelijkheden om beide te verbinden.
10. Zorg dat innovatie en veiligheid elkaar versterken, dat veiligheidseisen innovatie niet beperken en dat innovatie toch gepaard gaat met veiligheid.



BIJLAGE B

CRITERIA VOOR BEOORDELING ONDERZOEKSPROTOCOL ALS ONDERDEEL VAN MEDISCH- ETHISCHE TOETSING

Criteria voor beoordeling onderzoeksprotocol, zoals beschreven in de wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Paragraaf 2. Regels voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen, Artikel 3:

De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien:

- a. redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden;
- b. redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek dan wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen of door het verrichten van onderzoek van minder ingrijpende aard kan geschieden;
- c. redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang van de proefpersoon en andere huidige of toekomstige patiënten in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon, waarbij mede in aanmerking worden genomen de omstandigheden waarin personen uit de groep waartoe de proefpersoon behoort, verkeren;
- d. het onderzoek slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake;
- e. het onderzoek voldoet aan de eisen van een juiste methodologie van wetenschappelijk onderzoek;
- f. het onderzoek wordt uitgevoerd in daarvoor geschikte instellingen en door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en waarvan er ten minste één deskundig is op het gebied van de verrichtingen die ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden;

- g. redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar nog niet heeft bereikt;
- h. redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar heeft bereikt;
- i. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert en de instelling waar dit onderzoek plaatsvindt, een vergoeding ontvangen die niet hoger is dan een bedrag dat in redelijke verhouding staat tot de aard, de omvang en het doel van het wetenschappelijk onderzoek;
- j. in het onderzoeksprotocol duidelijk is aangegeven wat de belastinggraad voor de proefpersoon is en in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen;
- k. in het onderzoeksprotocol op het wetenschappelijk onderzoek toegesneden criteria voor de werving van proefpersonen zijn opgenomen;
- l. de resultaten van het onderzoek door de centrale commissie openbaar toegankelijk zullen worden gemaakt, tenzij daartegen bezwaar wordt gemaakt door degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht;
- m. het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen.

2. Indien geen sprake is van een standaardbehandeling als bedoeld in het eerste lid, onderdeel d, kan de bevoegde commissie, onverminderd het eerste lid, een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven indien het onderzoek slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt gezien de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake.



BIJLAGE C

ADVIESVRAAG MINISTER IENW



Ministerie van Infrastructuur
en Waterstaat

> Retouradres Postbus 20901 2500 EX Den Haag

COGEM
T.a.v. Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Postbus 578
3720 AN Bilthoven
ruth.mampuy@rivm.nl
Frank.vanderWijk@cogem.net

Datum 31 augustus 2020
Betreft adviesvraag over aanvaardbaar risico bij ggo-toepassingen

Bestuurskern
Dir Omgevingsveiligheid &
Milieurisico's
Cluster C

Den Haag
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

Contactpersoon
W.M. Aarts
Senior Beleidsmedewerker
M +31(0)6-25684418
mijntje.aarts@minienw.nl

Datum
31 augustus 2020
Kenmerk
IENW/BSK-2020/171096

Geachte heer Schaap,

In de nota van toelichting van het Besluit ggo 2013 is vermeld dat een vergunning voor werkzaamheden met ggo's kan worden verleend als wordt geoordeeld dat de risico's die verbonden zijn aan de activiteiten met de ggo's aanvaardbaar zijn voor de menselijke gezondheid en het milieu¹. Gangbare praktijk is echter dat de risico's geaccepteerd worden indien die verwaarloosbaar klein zijn. Een beslissing voor het accepteren van een 'aanvaardbaar' risico, dat hoger ligt dan verwaarloosbaar klein, zal per geval afgewogen en gemotiveerd moeten worden. Een dergelijke casus heeft zich echter nog nooit voorgedaan. Om beter voorbereid te zijn op een eventuele toekomstige casus, verzoek ik de COGEM de minister van IenW te adviseren over elementen die een rol kunnen spelen in de afweging om te bepalen of er sprake is van een aanvaardbaar risico bij medische toepassingen met ggo's.

Uw advies ziet de minister met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,

DE MINISTER VAN INFRASTRUCTUUR EN WATERSTAAT,
namens deze,
Directeur Omgevingsveiligheid & Milieurisico's,

Mr. Judith Elsinghorst

¹ <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stb-2014-157.html>



REFERENTIES

1. Drinkwaterbesluit, <https://wetten.overheid.nl/BWBR0030111/2018-07-01> (laatst geraadpleegd in september 2022)
2. Edelstein ML *et al.* (2004). Gene therapy clinical trials worldwide 1989–2004 – an overview. *J. Gene Med.* 6: 597-602
3. Ginn SL *et al.* (2013). Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. *J. Gene Med.* 15: 65-77
4. The Journal of Gene Medicine, Clinical Trial Site, Per country overview, <https://a873679.fmphost.com/fmi/webd/GTCT>
5. Nota van Toelichting bij het Besluit ggo 2013, <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035090/2019-07-01/>
6. Nota van Toelichting bij Besluit GGO 2013, 2014, sectie 13.2.3
7. Commission of the European Communities (2000). Communication From The Commission on the Precautionary Principle
8. COGEM (2009). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector. Advies CGM/090429-04
9. COGEM (2009). Aanvullende informatie over een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen. Advies CGM/091021-02
10. Van Putten EHP *et al.* (2022). Convection Enhanced delivery of the oncolytic adenovirus delta24-rgd in patients with recurrent GBM: A Phase I Clinical trial including correlative studies safety study of Delta24-RGD in patients with recurrent GBM. *Clin. Cancer Res.*: OF1-OF14
11. Swierstra T & Te Molder H (2012). Risk and soft impacts. In *Handbook of risk theory: Epistemology, decision theory, ethics, and social implications of risk* (pp. 1049-1066). Springer Netherlands
12. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2014). Bewust omgaan met veiligheid: rode draden. Een proeve van een lenM-breed afwegingskader veiligheid
13. COGEM (2015) Rode draden in de vergunningverlening: de positie van genetische modificatie in een lenM-breed afwegingskader veiligheid. Signalering CGM/151215-02
14. COGEM (2014). Een uitstekend milieu: grenzen aan het milieu. Advies CGM/141222-02
15. Wold WSM & Toth K (2013). Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy. *Curr. Gene Ther.* 13: 421-433
16. Mozaffari NAS *et al.* (2021) A bibliometric review of oncolytic virus research as a novel approach for cancer therapy. *Virol. J.* 18: 98, <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01571-7>
17. Abd-Aziz N & Poh CL (2021). Development of oncolytic viruses for cancer therapy. *Trans. Res.* 237: 98-123. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.04.008>
18. June CH & Sadelain M (2018). Chimeric antigen receptor therapy. *N. Engl. J. Med.* 379: 64-73, DOI: 10.1056/NEJMr1706169
19. Artikel 1, onderdeel a van het Besluit Centrale Beoordeling (BCB) en de Nota van toelichting bij het gewijzigde BCB. Risico's van gentherapie voor behandelde patiënten vallen niet onder het Besluit GGO
20. Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, <https://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2021-07-01>
21. Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad - Bijlage II

22. Ingelbrecht L *et al.* (2017). When technology is more than instrumental: How ethical concerns in EU agriculture co-evolve with the development of GM crops. *Agric. Hum. Values* 34: 543–557, <https://doi.org/10.1007/s10460-016-9742-z>
23. Besluit van 1 april 2014, houdende regels met betrekking tot het ingeperkt gebruik en de doelbewuste introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen (Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013). *Staatsblad* 2014, 157, <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stb-2014-157.html#d16e4430>
24. De Vriend H *et al.* (2019). Percepties van burgers over genetische modificatie, een kwalitatieve en kwantitatieve verkenning. COGEM onderzoeksrapport CGM 2019-02
25. Hanssen L *et al.* (2015). Opvattingen over genetische modificatie en genetisch gemodificeerde organismen. COGEM onderzoeksrapport CGM 2015-05
26. COGEM (2003). Naar een integraal ethisch-maatschappelijk toetsingskader voor moderne biotechnologie. Signalering CGM/030618-02
27. Emanuel EJ *et al.* (2000). What makes clinical research ethical? *Jama*, 283: 2701-2711
28. Altman DG (1980). Statistics and ethics in medical research: III How large a sample? *BMJ* 281: 1336
29. Halpern SD *et al.* (2002). The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. *Jama* 288: 358-362
30. Freedman B (1987). Scientific value and validity as ethical requirements for research: a proposed explication. *IRB*. 9: 7-10. 10.2307/3563623.
31. Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Paragraaf 2. Regels voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen, Artikel 3, in Bijlage A of via <https://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2021-07-01> (laatst geraadpleegd op 23 augustus 2021)
32. Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu, te raadplegen via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0018>
33. ten Have HAMJ *et al.* (2020). Leerboek ethiek in de gezondheidszorg. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten, (plus online version)
34. <https://www.zorginstituutnederland.nl/> (laatst geraadpleegd in september 2022)
35. Thomas D (2021). Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020, <https://pharmaintelligence.informa.com/-/media/informa-shop-window/pharma/2021/files/reports/2021-clinical-development-success-rates-2011-2020-v17.pdf> (geraadpleegd op 12-8-2021).
36. Chen S *et al.* (2020). Tracking the economic impact of COVID-19 and mitigation policies in Europe and the United States. *IMF Working Papers*, 2020/125
37. Guan D *et al.* (2020). Global supply-chain effects of COVID-19 control measures. *Nat. Hum. Behav.* 4: 577-587, doi: 10.1038/s41562-020-0896-8
38. Zoeteman BCJ *et al.* (2005). Biotechnologie en de dialoog der doven. Dertig jaar genetische modificatie in Nederland. Bilthoven: COGEM
39. Rathenau Instituut (2022). Samen voor bioveiligheid – Vier manieren om beleidsuitvoering te versterken. Den Haag: Rathenau Instituut (auteurs: Delsing KT *et al.*)
40. Beleidsnota Biotechnologie, Tweede Kamer, 29 januari 2020, 27428-365, Lijst van vragen en antwoorden



Colofon

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht

© COGEM 2022

Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Commissie Genetische Modificatie (COGEM), 2020. Signalering Risico's voor mens en milieu bij genterapieonderzoek: Wat is aanvaardbaar? Cogem-signalering CGM/221206-02

De COGEM heeft tot taak de regering te adviseren over de risicoaspecten van genetisch gemodificeerde organismen en te signaleren over ethische en maatschappelijke aspecten van genetische modificatie (Wet milieubeheer §2.3).