



Kennisgeving doelbewuste introductie ggo

Informatie voor het publiek¹

**EEN GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, PLACEBOGECONTROLEERDE
FASE 2-STUDIE IN MEERDERE CENTRA OM DE VEILIGHEID EN
WERKZAAMHEID TE BEOORDELEN VAN TOPISCH TOEGEPAST AG013 VOOR
DE ONDERDRUKKING VAN ORALE MUCOSITIS BIJ PROEFPERSONEN MET
KANKER VAN HET HOOFD EN DE HALS DIE GELIJKTIJDIGE
CHEMORADIOTHERAPIE KRIJGEN**

**Europees kennisgevingsnummer
B/BE/x**

Editie nr.:	01
Afgiftedatum (introductie)/rapportdatum:	26 april 2018
Vervangt het vorige editienr. (datum):	N.v.t.
Document nr.:	x
Opgesteld door:	Dr. Alan Joslyn, CEO Oragenics

¹ Dit document is in overeenstemming met de "Richtlijnen samenstellen openbaar dossier - doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde micro-organismen voor experimentele doeleinden (deel B)" van de Adviesraad voor Bioveiligheid (BAC) (versie van 26 februari 2003). Verplichte tekst is schuingedrukt weergegeven.

INHOUDSOPGAVE:

1. REGELGEVINGSKADER EN AUTORISATIEPROCEDURE	3
2. BESCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERD MICRO-ORGANISME (GGM):	3
3. AARD EN DOEL VAN HET BEOOGDE ONDERZOEK:.....	4
4. ONDERZOEKS- EN ONTWIKKELINGSKADER:	5
5. POTENTIËLE VOORDELEN VAN DE GEPLANDE INTRODUCTIE:	6
6. BEOORDELING VAN POTENTIËLE RISICO'S VOOR DE MENSELIJKE GEZONDHEID EN HET MILIEU:	6
7. INPERKING EN CONTROLE.....	8
8. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE KENNISGEVER:	9
9. INSPECTIE DOOR DE OVERHEID:.....	9
10. ACTIVITEITENRAPPORT:	9
11. CONTACT:.....	10

1. REGELGEVINGSKADER EN AUTORISATIEPROCEDURE

De introductie van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in het milieu wordt op Europees niveau streng gereguleerd door de Richtlijn 2001/18/EG van 12 maart 2001 tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG en op Belgisch niveau door het koninklijk besluit van 21 februari 2005 tot reglementering van de doelbewuste introductie en/of het in de handel brengen in het milieu van ggo's of producten die ggo's bevatten tot intrekking van het koninklijk besluit van 18 december 1998.

Om een veilig gebruik van ggo's te verzekeren, bepalen de bepalingen van bovenvermeld koninklijk besluit dat de introductie van ggo's voor experimentele doeleinden verboden is zonder voorafgaande toestemming van de bevoegde minister. De beslissing is gebaseerd op een grondige evaluatie van de bioveiligheid van de geplande introductie, die wordt uitgevoerd door de Adviesraad voor Bioveiligheid, samengesteld uit verschillende wetenschappelijke commissies die onafhankelijke deskundigen van Belgische universiteiten en overheidsinstellingen samenbrengen.

Om de vereiste toestemming van de bevoegde minister te verkrijgen, heeft het bedrijf Oragenics, Inc. een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het advies van de Adviesraad voor Bioveiligheid zou de bevoegde minister toelating kunnen geven aan het bedrijf Oragenics, Inc. om experimenten uit te voeren met transgene *Lactococcus lactis* zoals bepaald in aanvraag **B/BE/x**.

De introductie zal plaatsvinden op locaties in Vlaanderen/Wallonië/Brussel als gevolg van klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd op de onderstaande locaties. Het zal naar verwachting van start gaan in juli 2018 en worden afgerond in juni 2019 (laatste patiënt voltooit behandeling) en in juli 2020 (laatste patiënt voltooit langetermijn-follow-up, komt overeen met het laatste bezoek van de laatste patiënt).

- UZ Leuven, 3000 Leuven
- Grand Hôpital de Charleroi, Site Notre Dame, 6000 Charleroi
- Institut Jules Bordet, 1000 Brussel
- UZ Antwerpen, 2650 Edegem
- UZ Brussel, 1090 Brussel
- AZ Sint-Maarten, Campus Rooienberg, 2570 Duffel

2. BESCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERD MICRO-ORGANISME (GGM):

AG013 is de formulering van het mondspoelmiddel van de genetisch gemodificeerde (gg) *L. lactis*-stam sAGX0085, ontwikkeld om menselijke trefoil factor 1 (hTFF1) af te scheiden.

L. lactis dat niet is gemodificeerd (*L. lactis*-stam MG1363) wordt vaak gebruikt voor de productie van zuivelproducten, waaronder karnemelk en kazen. Om AG013 te maken, is het DNA van *L. lactis* in het laboratorium gewijzigd om een eiwit genoemd menselijke trefoil factor 1 (hTFF1) af te scheiden. hTFF1 wordt normaal gesproken afgescheiden in het speeksel en de darmen. Het is aangetoond dat de trefoil factor belangrijk is voor de bescherming en genezing van slijmvliezen, zoals het weefsel in de mond, wanneer dit weefsel beschadigd is door kankertherapieën zoals gelijktijdige chemoradiotherapie.

De voorgestelde indicatie van AG013 is het verminderen van de tekenen en symptomen van de bijwerking orale mucositis (OM) bij radiotherapie (RT) en/of chemotherapie (CT). Proefpersonen met OM

krijgen pijn, irritatie en zweren in de mond en hebben moeite met eten, drinken of slikken als gevolg van hun kankerbehandeling.

L. lactis is een van de belangrijkste micro-organismen in de zuivelindustrie. *L. lactis* werd oorspronkelijk uit rauwe melk geïsoleerd en dit is een van de weinige omgevingen waar het kan overleven. *L. lactis* wordt ook aangetroffen in de mens en in dieren, in de bodem, afvalwater en planten, maar deze omgevingen ondersteunen niet noodzakelijk de groei. *L. lactis* is niet ziekteverwekkend (niet pathogeen) en het vormt geen overlevingsstructuren zoals sporen. De aanwezigheid van het *htff1*-gen verandert daar niets aan.

L. lactis-stam MG1363 kan niet meer groeien in melk of in een andere natuurlijke omgeving. De genen om de nodige voedingsstoffen van melk te gebruiken zijn verwijderd. Als gevolg hiervan kan MG1363 alleen maar groeien in kunstmatig aangepaste kweekomstandigheden. Het vorige onderzoek heeft aangetoond dat dit geneesmiddel veilig is en buiten het menselijk lichaam niet overleeft.

De genetisch gemodificeerde *L. lactis*-stam MG1363 is nog beperkter: de bacterie bevat het gen voor hTFF1, dat stabiel in het chromosoom is ingebracht waar het een gen vervangt dat nodig is voor de productie van thymidine (een bouwsteen van DNA). Dit maakt de recombinante stam afhankelijk van de toevoeging van thymidine aan de kweek. Zonder thymidine kan de bacterie niet overleven.

Het genconstruct bevat ook een signaal om het hTFF1-eiwit buiten de bacterie uit te scheiden. De bacteriën zullen hTFF1 in de mond produceren en uitscheiden in het voordeel van de patiënt.

De klinische formulering van AG013 is een orale, topische toediening in de vorm van een mondspoelmiddel. Daarom komen de bacteriën na toediening direct of, in geval van onbedoeld inslikken door de patiënt, via de feces in het rioolstelsel terecht. Slechts een beperkt aantal bacteriën overleeft de doorgang door het lichaam. De bacteriën zullen snel daarna afgebroken worden.

3. AARD EN DOEL VAN HET BEOOGDE ONDERZOEK:

AG013 werd voor de eerste keer bij mensen beoordeeld in een klinische fase 1b-studie in de Verenigde Staten. Deze studie toonde aan dat AG013 over het algemeen veilig was en goed werd verdragen bij patiënten met hoofd- en halskanker die in aanmerking kwamen voor inductiechemotherapie voorafgaand aan het ondergaan van radiotherapie. De studie toonde ook een aanvankelijke werkzaamheid aan. AG013 is ook onderzocht bij gezonde vrijwilligers in België.

Het voorgestelde fase 2-onderzoek is de volgende stap in het wereldwijde klinische ontwikkelingsprogramma van AG013 na de eerste twee studies.

Dit fase 2-onderzoek getiteld 'Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van topisch toegepast AG013 voor de onderdrukking van orale mucositis bij proefpersonen met kanker van het hoofd en de hals die gelijktijdige chemoradiotherapie krijgen', wordt in de Verenigde Staten en Europa in meerdere klinische onderzoekscentra uitgevoerd. In totaal worden er ongeveer 200 proefpersonen geworven.

Tijdens de studie zullen de in aanmerking komende proefpersonen driemaal daags vanaf de eerste dag van de radiotherapie tot twee weken na de laatste dag van de radiotherapie het mondspoelmiddel (met daarin AG013 of placebo) gebruiken. De proefpersonen spoelen driemaal daags met de suspensie met

het toegewezen experimentele onderzoeksmiddel gedurende 30 seconden. De suspensie moet dan worden uitgespuugd in een wastafel of toilet. De actieve behandelingsfase duurt 7 tot 9 weken, afhankelijk van de duur van de radiotherapie.

De werkzaamheid en veiligheid van AG013 zal worden vergeleken met die van een placebo. Na de screening worden de proefpersonen gerandomiseerd naar een behandelgroep met AG013 of een placebogroep in een verhouding 1:1. In België doen er 6 ziekenhuizen mee aan de studie. Per behandelgroep worden er ongeveer 15 proefpersonen geworven. Dat betekent dat er een gepland totaal van 30 proefpersonen in België zal worden behandeld.

De proefpersonen worden geselecteerd aan de hand van zeer strenge criteria. Daarom is een aanpak met meerdere centra in meerdere landen noodzakelijk. De studies zijn zogenaamde ambulante/poliklinische studies, d.w.z. de proefpersonen verblijven tijdens het onderzoek niet in het klinische onderzoekscentrum. Zij bezoeken het centrum alleen voor hun chemoradiotherapie en de patiënt keert regelmatig terug naar het klinisch onderzoekscentrum voor een studiebezoek zoals gespecificeerd in het studieprotocol. De proefpersonen krijgen bij elk wekelijks bezoek een behandelingspakket voldoende voor één week.

4. ONDERZOEKS- EN ONTWIKKELINGSKADER:

Orale mucositis is een pijnlijke, veelvoorkomende toxiciteit van vele vormen van chemotherapeutische geneesmiddelen en bestralingstherapie die worden gebruikt voor de behandeling van kanker. Klinisch leidt orale mucositis tot een reeks mucosale schade van erytheem met een brandend gevoel tot volledige slijmvliesulceratie waarvoor opioïden vereist zijn.

Orale mucositis is een van de meest gemelde bijwerkingen die gepaard gaan met kankerbehandeling en die leiden tot een verhoogd gebruik van pijnstillers en antibiotica, meer koortsdagen, toegenomen behoefte aan parenterale voeding, toegenomen duur van het ziekenhuisverblijf, meer ongeplande bezoeken aan de spoedeisende hulp en stijging van de totale kosten, die allemaal een negatief effect hebben op de gezondheid en de economische resultaten. Orale mucositis is een ernstige complicatie bij de behandeling van patiënten met hoofd- en halskanker.

Kleine eiwitten uit de familie trefoil factor (TFF) worden door het menselijk lichaam aangemaakt ter bescherming van het maagdarmkanaal tegen mucosale schade en spelen een belangrijke rol bij het erop volgende herstel. Orale TFF's vormen een slijmlaag over het mondepitheel, dat fungeert als een fysieke barrière tegen bacteriën en schadelijke omgevingsstoffen. Bovendien hebben ze wondgenezende eigenschappen en zijn ze belangrijk voor de bescherming en genezing van slijmvliesen.

De beschikbare gegevens wijzen erop dat TFF's een nieuw farmacologisch instrument zouden kunnen zijn voor de preventie en behandeling van gastro-intestinale ziekten bij de mens. Belangrijk is dat onderzoek heeft aangetoond dat topische orale toediening van recombinante *L. lactis*-stammen, gemanipuleerd om hTFF1 of hTFF3 af te scheiden, de ernst en het verloop van door straling geïnduceerde orale mucositis in een erkend hamstermodel aanzienlijk heeft verminderd.

AG013 is geëvalueerd in vele dierstudies waarin het veilig bleek te zijn en waarin het orale mucositis verminderde.

Tot op heden is AG013 bij mensen onderzocht in 2 studies: een klinische fase 1b-studie en een fase 1-studie met gezonde vrijwilligers.

De fase 1b-studie, de eerste met mensen, bereikte zijn primaire doelstelling door aan te tonen dat AG013 over het algemeen veilig was en goed werd verdragen. De verkennende resultaten van de werkzaamheid toonden aan dat proefpersonen die AG013 ontvingen een lager percentage dagen met ulceratieve mucositis hadden en dat meer proefpersonen die AG013 ontvingen op welk doseringsschema ook geen of slechts 1 dag ulceratieve mucositis hadden in vergelijking met proefpersonen die placebo ontvingen. Daarnaast hadden proefpersonen die AG013 ontvingen minder ongeplande bezoeken aan het onderzoekscentrum en de spoedeisende hulp dan proefpersonen die een placebo ontvingen.

Het klinische fase 1-onderzoek met gezonde vrijwilligers in België was het tweede klinische onderzoek met AG013. Het doel was het bepalen van het farmacokinetische profiel van AG013 en het bestuderen van de invloed van voedsel en drank op de activiteit van AG013. Deze studie toonde aan dat levende AG013-bacteriën zich aan het mondslijmvlies hechten en actief hTFF1 afscheiden. Bovendien blijkt uit de resultaten dat AG013 moet worden toegediend na inname van de maaltijd om een optimale blootstelling te garanderen.

Het geplande klinische fase 2-onderzoek is een voortzetting van deze ontwikkeling. Op basis van de resultaten van de eerdere fase 1b-studie, omvat dit plan dezelfde *L. lactis*-stam bij een van de doseringsfrequenties beoordeeld tijdens de fase 1b-studie: drie mondspoelingen per dag (2×10^{11} KVE/mondspoeling).

De algemene doelstelling van Oragenics van het ontwikkelingsprogramma is om AG013 te positioneren als een therapeutische optie, en om goedkeuring te verkrijgen voor het in de handel brengen voor het verminderen van de tekenen en de symptomen van door bestralingstherapie en/of chemotherapie geïnduceerde orale mucositis.

5. POTENTIËLE VOORDELEN VAN DE GEPLANDE INTRODUCTIE:

De geplande introductie is een verdere stap in de ontwikkeling van een nieuwe strategie om orale mucositis te verlichten. Ondanks recente vooruitgang en ofschoon orale mucositis vaak wordt gemeld bij kankerpatiënten, zijn de behandelingsmogelijkheden zeer beperkt. Voor de meerderheid van de proefpersonen die cytotoxische chemotherapie en/of hoofd- en halsbestraling krijgen, vormt de behandeling van orale mucositis dus een belangrijke, nog niet vervulde klinische behoefte.

6. BEOORDELING VAN POTENTIËLE RISICO'S VOOR DE MENSELIJKE GEZONDHEID EN HET MILIEU:

L. lactis komt algemeen voor in en wordt toegevoegd aan levensmiddelen. *L. lactis* is een van de belangrijkste micro-organismen in de zuivelindustrie. Het overgrote deel van de industrieel geproduceerde bacteriën overleeft niet buiten de zuivelomgeving. Het is niet geclassificeerd als een gevaarlijk organisme. Het produceert geen overlevingsstructuren zoals sporen.

L. lactis komt voor in een scala van omgevingen, maar dit zijn niet noodzakelijkerwijs ecologische niches. Ondanks het wijdverbreide gebruik en de massale lozing in het milieu is het niet als invasief of verstorend

aangemerkt. De groei kan alleen worden gehandhaafd op een beperkt aantal gebieden die uit voedingsoogpunt geschikt zijn, zoals melk. *L. lactis* vermenigvuldigt zich niet in of koloniseert geen mensen of zoogdieren.

De *L. lactis*-stam MG1363 groeit alleen in kunstmatig verrijkte kweekomstandigheden als de genen om de nodige voedingsstoffen van melk te gebruiken zijn verwijderd. MG1363 produceert geen antibiotica, maar is gevoelig voor een groot aantal ervan.

De hTFF1 producerende stam, *L. lactis*-stam sAGX0085, mist ook de capaciteit om thymidine te produceren, zonder welke de stam zal sterven. Het is hoogst onwaarschijnlijk dat het genetisch gemodificeerde micro-organisme het vermogen zal terugkrijgen om thymidine te produceren. Ook is het niet in staat de genetische modificatie op andere micro-organismen over te dragen. Er zijn geen specifieke interacties met niet-doelorganismen vastgesteld.

In een ambulante/poliklinische studie kan de toediening van het studiegeneesmiddel plaatsvinden in het klinische onderzoekscentrum of buiten het ziekenhuis (d.w.z. waarschijnlijk in de thuissituatie). De proefpersonen spoelen driemaal daags met AG013-mondspoelmiddel; de actieve behandelingsfase duurt 7 tot 9 weken. De meeste bacteriën worden uitgespuugd en direct in het rioolstelsel geloosd. Echter, sommige bacteriën zullen zich na toediening nog enige tijd in de mond bevinden voordat ze de fecale route volgen. AG013 zal naar verwachting tot 24 uur na toediening in het speeksel in de mondholte aanwezig zijn en werd niet gedetecteerd in fecesmonsters. De toediening, het spoelen en de uitscheiding (via feces) zijn niet noodzakelijkerwijs beperkt tot de thuisomgeving van de patiënt. Als gevolg daarvan wordt het nationale grondgebied beschouwd als het ruimere potentiële verspreidingsgebied. Verwacht mag worden dat enkele dagen na de laatste behandeling het verspreiden van levende bacteriën stopt.

Onbedoeld vrijkomen: sAGX0085 kan in het milieu lekken als gevolg van het onbedoeld vrijkomen tijdens reconstitutie of tijdens toediening, of als gevolg van scheuring van het voorverpakte product. sAGX0085 kan niet overleven buiten kunstmatig verrijkte laboratoriumomstandigheden en zal snel worden geëlimineerd. De hoeveelheid van dergelijk vrijgekomen product zal normaal beperkt blijven tot één behandelingsdosis, maar het milieubeheersysteem is degelijk en de efficiëntie ervan zal niet worden beïnvloed door de hoeveelheid product die zou kunnen vrijkomen (bijv. een voorraad onderzoeksmiddel voldoende voor één week). Het getroffen gebied kan worden ontsmet met een gewoon reinigingsmiddel (zeep) of bleekmiddel. Gedetailleerde instructies over de acties die moeten worden ondernomen in geval van vrijkomen of ongevallen zijn te vinden in een document met vragen en antwoorden, dat aan de proefpersoon zal worden verstrekt en uitgelegd. Er is nauwelijks een mogelijkheid dat sAGX0085 zich naar andere personen of naar het milieu verspreidt vanwege de omgevingsbeheersingsstrategie.

Het kan niet worden uitgesloten dat waardevolle biotopen, beschermde gebieden of drinkwatervoorraden worden blootgesteld. Blootstelling aan *L. lactis* komt echter al voor. De gemodificeerde stam heeft geen extra eigenschappen die blootstelling waarschijnlijker maken. Het tegendeel is waar: omdat het om te overleven volledig afhankelijk is van de aanwezigheid van thymidine, zal elke blootstelling nog beperkter zijn in de tijd. Hoewel geconcludeerd kan worden dat het vrijkomen in het milieu vergelijkbaar is met die welke normaliter wordt aangetroffen bij *L. lactis*, zorgen de modificaties die het ggo karakteriseren ervoor dat de stam niet langer in deze habitat kan overleven.

In zoogdieren, vogels en amfibieën zijn trefoil-factoren aanwezig om het slijmvlies in het maagdarmkanaal te beschermen. Preklinische toxiciteitsstudies met menselijke TFF1, waarbij *L. lactis* bij

ratten en honden tot expressie werd gebracht, heeft geen nadelige effecten gehad. Er wordt geen enkel effect op planten verwacht.

Het *htff1*-gen in het ggo is een uniek, synthetisch gen dat van het oorspronkelijke *htff1*-gen kan worden onderscheiden. Het kan worden gedetecteerd via een techniek genaamd polymerase-kettingreactie (PCR).

Deze kennisgeving betreft een doelbewuste introductie van ggo's voor experimentele doeleinden. Daarom geldt als algemene regel dat het gebruik van dit materiaal voor elk ander doel verboden is. Er is nauwelijks een mogelijkheid dat sAGX0085 zich naar andere personen of naar het milieu verspreidt vanwege de omgevingsbeheersingsstrategie.

7. INPERKING EN CONTROLE

In de klinische onderzoeken is het onderzoeksproduct (dat de bacteriën bevat) beschikbaar als poeder, om te worden gereconstitueerd in een vloeistof. Als de verpakking beschadigd is, wordt het poeder snel afgebroken nadat het in contact is geweest met vocht en warmte. Het micro-organisme is gevoelig voor temperaturen boven de 40 °C, lage pH, droging aan lucht, direct zonlicht, UV, zeep, bleekmiddelen, antibiotica en oplossingen met een hoge zoutconcentratie. De hoeveelheid morsen (het vrijkomen) zal beperkt zijn (één dosis). Het getroffen gebied kan worden ontsmet met een gewoon reinigingsmiddel (zeep) of bleekmiddel.

Kort contact met het poeder en de oplossing is mogelijk bij reconstitutie van het mondspoelmiddel en bij toediening. De deelnemer ontvangt alleen het benodigde materiaal voor een behandelperiode van één week. Tegelijkertijd worden instructies gegeven en uitgelegd om de naleving van de behandeling te waarborgen. Andere familieleden kunnen worden blootgesteld bij het hanteren van de lege flacons en mogelijk materiaal met verspreide bacteriën. Standaardpraktijken ten aanzien van de hygiëne moeten voldoende zijn om significante blootstelling te beperken of te voorkomen.

Eenmaal toegediend en na enige tijd in de mond te hebben gezeten, zullen de bacteriën de fecale route volgen. De toediening, het spoelen en de uitscheiding (via feces) zijn niet noodzakelijkerwijs beperkt tot de thuisomgeving van de patiënt. Als gevolg daarvan wordt het nationale grondgebied beschouwd als het ruimere potentiële verspreidingsgebied. In de fase 1b-studie met gezonde vrijwilligers werden er geen levende bacteriën gevonden in de feces na een enkele dosis. Er is niet voorzien in een specifieke behandeling van het milieu waarin het product terechtkomt, zoals gerechtvaardigd wordt door de biologische inperking en de afwezigheid van relevante effecten op het milieu. Ook heeft het grote publiek meestal geen toegang tot het rioolsysteem. Indien nodig zou een standaard antibioticumbehandeling volstaan om de bacteriën te inactiveren.

De proefpersonen zullen met regelmatige tussenpozen terugkeren naar het ziekenhuis, niet alleen om onderzocht te worden, maar ook om gebruikte en ongebruikte verpakkingen met onderzoeksmiddelen te retourneren. De apotheek van het ziekenhuis zal het materiaal vernietigen volgens de normen van de instelling. In het klinische onderzoekscentrum zijn standaardvoorzorgsmaatregelen van kracht. Onderzoekers en ander klinisch personeel kunnen alleen worden blootgesteld tijdens de behandeling van een proefpersoon of van specifiek materiaal dat in contact is geweest met de gg-stam. De normale hygiënische omstandigheden voor medisch personeel moeten afdoende zijn. Deze omvatten het dragen

van wegwerphandschoenen en het gebruik van wegwerpdoekjes bij het hanteren van materialen die in contact zijn gekomen met de gg-stam. Al het afvalmateriaal wordt ingezameld en behandeld als medisch afval.

Overdracht door de lucht vormt geen probleem. Aerosolvorming van vloeistoffen die gg-bacteriën kunnen bevatten, kan worden uitgesloten. Alleen voor het afnemen van bloedstalen zijn injectiespuiten nodig. Aangezien sAGX0085 tijdens niet-klinische en klinische studies nooit in bloedstalen is aangetroffen, kan er volgens de gebruikelijke klinische procedures met de injectiespuiten worden omgegaan.

In al deze gevallen zal de overleving van de bacterie uiterst beperkt zijn in de tijd, en tijdens deze potentiële overlevingsperiode zal de zeer beperkte hoeveelheid potentieel aanwezige bacterie niet metabolisch actief zijn.

8. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE KENNISGEVER:

De toestemming die door de bevoegde minister aan de kennisgever kan worden gegeven, houdt in dat de kennisgever volledig wettelijk aansprakelijk is voor de schade die door de doelbewuste introductie kan worden toegebracht aan de gezondheid van mens, dier of milieu.

9. INSPECTIE DOOR DE OVERHEID:

Inspecteurs zijn belast met het inspecteren van de onderzoeken op de naleving van de in de toestemming vermelde voorwaarden en met het onderzoeken van mogelijke inbreuken op de toestemming. In geval van aantoonbaar wanbeheer of fraude zullen specifieke sancties worden opgelegd.

10. ACTIVITEITENRAPPORT:

Aan het eind van het onderzoek moet een door de kennisgever opgesteld activiteitenrapport bij de bevoegde instantie worden ingediend. Dit activiteitenrapport bevat minstens de volgende gegevens:

- *de locatie en periode van introductie,*
- *de precieze aard van de daadwerkelijk geïntroduceerde ggm's,*
- *het doel (de doelen) van het onderzoek,*
- *de maatregelen die zijn genomen ter voorkoming van het ongewenst vrijkomen van transgene materialen,*
- *indien van toepassing, de maatregelen die zijn genomen om de proefpersoon (patiënt/dier) tijdens toediening van het ggm-bevattende onderzoeksmiddel te beschermen,*
- *indien van toepassing, de maatregelen die zijn genomen om de familieleden van de behandelde proefpersonen te beschermen,*
- *de maatregelen die zijn genomen om de werknemers te beschermen die het ggm-houdende materiaal moesten manipuleren,*
- *de methode die is gebruikt voor de vernietiging van het ongebruikte of verontreinigde materiaal,*
- *de resultaten die tijdens het onderzoek zijn verkregen,*
- *een controle-overzicht van de patiënt/het dier op de verspreiding van ggm's,*

- een controle-overzicht van ggm's of recombinant DNA in het milieu.

11. CONTACT:

Als u opmerkingen hebt over het openbare dossier of onze activiteiten of aanvullende informatie wenst te ontvangen over de doelbewuste introductie, neem dan contact met ons op via het volgende adres.

Kennisgever:

Naam bedrijf: Oragenics, Inc.
Adres: 4902 Eisenhower Blvd., Suite 125, Tampa, FL 33634 Verenigde Staten
Telefoon: +1 813-286-7900
Fax: +1 813-286-7904
E-mail: info@oragenics.com
Website: www.oragenics.com

Contactpersoon:

Naam van contactpersoon: Dr. Alan Joslyn, CEO
Adres: 4902 Eisenhower Blvd., Suite 125, Tampa, FL 33634 Verenigde Staten
Telefoon: +1 813-286-7900
Fax: +1 813-286-7904
E-mail: ajoslyn@oragenics.com

U kunt ook een samenvatting van de kennisgeving raadplegen op de website van het Gemeenschappelijk Centrum voor Onderzoek van de Europese Commissie (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Opmerkingen kunnen via deze website aan de Commissie worden gericht.