



Immunordic ApS
Fruebjergvej 3
2100 København Ø

Kemikalier og Biocider
J.nr. 2024-87709
Ref. micel
Den 1. maj 2025

Afgørelse om godkendelse af lokale R230a Symbion til produktion med genetisk modificerede *Escherichia coli* til fremstilling af SINxxxxx på Immunordic ApS, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø

1. Miljøstyrelsens afgørelse og vilkår

Miljøstyrelsen godkender hermed lokale R230a Symbion til produktion af SINxxxxx med genetisk modificerede *Escherichia coli* ER2738, TOP10F' og BL21-Gold (DE3) jf. lov om miljø og genteknologi¹ § 8, stk. 1.

Afgørelsen vedrører alene forhold, der er omfattet af godkendelse efter lov om miljø og genteknologi. Der er således ikke taget stilling til andre relevante tilladelser i henhold til miljøbeskyttelsesloven eller anden lovgivning.

1.1 Afgørelsen meddeles på følgende vilkår:

A. Beliggenhed, indretning og drift

- A.1. Produktionsområdet til fremstilling af SINxxxxx ved brug af genetisk modificerede *Escherichia coli* ER2738, TOP10F' og BL21-Gold (DE3) beliggende hos Immunordic ApS, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø.
- A.2. Den samlede godkendelse af den genetisk modificerede *Escherichia coli* og produktionen klassificeres i "klasse 1", jf. bilag 2 i bekendtgørelsen om indesluttet anvendelse².
- A.3. Til produktionen må kun anvendes den genetisk modificerede *Escherichia coli*, der er beskrevet i ansøgningen eller som fremgår af senere anmeldelser.

¹ Lov nr. 9 af 4. januar 2017 om miljø og genteknologi

² Bekendtgørelse nr. 225 af 19. marts 2009 om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

- A.4. Produktionsfaciliteternes drift og vedligeholdelse skal være i overensstemmelse med de i ansøgningen anførte oplysninger og procedurer.

B. Udledningsbegrænsende foranstaltninger

- B.1. De opsamlede spildstrømme fra produktion, rengøring mv. som kan indeholde levende produktionsorganismer, skal ved mindre mængder opsamles og kemisk inaktiveres med valideret metode inden udledning til det kommunale spildevandssystem. Denne metode skal inkludere validering for nedbrydning af intracellulært DNA. Ændringer i inaktiveringsmetoden skal anmeldes til og godkendes af tilsynsmyndigheden.
- B.2. GMO-holdigt kontamineret ferment eller eventuelle fejlfermenteringer skal inaktiveres ved valideret metode.
- B.3. Fast affald, der indeholder eller kan indeholde levende produktionsorganismer, skal opbevares i aflåst GMO container, der afhentes og køres direkte til forbrænding efter godkendt ordning.
- B.4. Der skal være påsat sterilfilterlåg på alle Erlenmeyer flasker der indeholder GMO materiale.

C. Sikkerhedsforanstaltninger til forebyggelse og imødegåelse af uønskede virkninger på miljø, natur og sundhed

- C.1. Produktionsanlægget skal indrettes, anvendes og vedligeholdes på en hensigtsmæssig måde, så spild og udslip forebygges.
- C.2. Ved udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer til det ydre miljø skal virksomheden følge det i denne afgørelses afsnit 3.4.4 *Beredskab i forbindelse med udslip* nævnte procedurer vedrørende udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer. Ændringer i proceduren skal forudgående godkendes af tilsynsmyndigheden.
- C.3. Ved udslip af genetisk modificerede produktionsorganismer til det ydre miljø skal virksomheden straks underrette tilsynsmyndigheden, Miljøstyrelsen. Der iværksættes efter aftale med tilsynsmyndigheden et måleprogram til at belyse uheldets omfang og konsekvenser forårsaget af produktionsorganismerne.

D. Virksomhedens egenkontrol

- D.1. Virksomheden skal ved opstart af produktionen tilbageholde flydende affald, indtil der er sket en verificering af effektiv inaktivering, jf. bilag A.

- D.2. Virksomheden skal fremsende dokumentation for virkningen af inaktivering samt nedbrydning af DNA fra de tre første produktioner efter opstart af produktionen, jf. bilag A.
- D.3. Virksomhedens egenkontrol med produktionskim i inaktiveret biomasse, på overflader i produktionslokalet R230a samt i luft, under produktionsaktivitet, skal gennemføres årligt, jf. Bilag A.
- D.4. Virksomheden skal registrere egenkontrol og driftsuheld. Målingerne der udføres efter vilkår i Bilag A, samt resumé af journal over egenkontrol og driftsuheld, skal sendes til tilsynsmyndigheden hvert år senest 1. maj. Resultaterne skal præsenteres i summarisk form vedlagt relevante forsøgsdata.

E. Afgivelse af oplysninger til tilsynsmyndigheden

- E.1. Tilsynsmyndigheden kan bestemme, at der skal udføres kontrolmålinger, der dokumenterer effektiviteten af indeslutningsforanstaltningerne samt kontrolmålinger af indholdet af levende produktionsorganismer i fast og flydende affald samt luft i produktionslokalet. Udgifter hertil afholdes af virksomheden.
- E.2. Immunordic ApS skal forudgående underrette godkendelsesmyndigheden om væsentlige ændringer i områdets indretning og drift, samt udvidelser af produktionen i forhold til de oplysninger, der fremgår af den fremsendte ansøgning. Det bemærkes, at en ændring også eksempelvis indebærer nedlukning af lokaler eller ændring i brugen af lokaler. Godkendelsesmyndigheden tager derefter stilling til, om ændringen eller tilføjelsen kræver fornyet godkendelse, jf. § 15, stk. 2, i lov om miljø og genteknologi.
- E.3. Nye produktionsorganismer skal anmeldes skriftligt til Miljøstyrelsen i overensstemmelse med § 10 i Bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer³.

F. Tidsbegrænsning

- F.1. Godkendelsen gælder indtil 01/05/2033.

2. Redegørelse for sagen

Synobody ApS har med ansøgning af 30. oktober 2024 ansøgt om produktionsgodkendelse for lokale R230a i Symbion, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø.

³ BEK nr. 225 af 19/03/2009

Synobody ApS har d. 31. oktober 2024 efterspurgt hvilke oplysninger der skal fremsendes til Miljøstyrelsen for videreforløb i godkendelses processen.

Synobody ApS fremsendte d. 21. november 2024 en opdateret og mere fyldestgørende produktionsanmeldelse til Miljøstyrelsen pr. mail.

Miljøstyrelsen meddelte d. 6. december 2024 skift af sagsbehandler samt efterspørgsel af uddybende anmeldelse af produktion.

Synobody ApS fremsendte d. 6. december 2024 den uddybende anmeldelse.

Miljøstyrelsen anmodede d. 9. december 2024 DTU Fødevareinstitut om bistand til faglig vurdering af miljømæssig risici i forbindelse med produktion af de anmeldte produktionsstammer indeholdende antibiotikaresistens, samt vurdering af effektiviteten af den angivne inaktiveringsmetode for nedbrydning af DNA/RNA indeholdende resistensgener.

Synobody ApS notificerede d. 9. december 2024 Miljøstyrelsen om at de har skiftet navn til Immunordic ApS.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 10. december 2024 en beskrivelse af proces for besigtigelse af produktionsfaciliteter samt bekræftelse af dato for besigtigelse.

Miljøstyrelsen foretog d. 17. januar 2025 besigtigelse af produktionsfaciliteterne ved Immunordic ApS. Her blev der efterspurgt fremsendelse af konstruktionsbeskrivelse af plasmider der benyttes i forbindelse med produktionen samt SOPs for håndtering af spild, rengøringsforskrifter, egenkontrol, transport og affaldshåndtering.

Immunordic ApS fremsendte d. 17. januar 2025 af Miljøstyrelsen efterspurgte forskrifter i forbindelse med besigtigelse af produktionsfaciliteterne.

DTU Fødevareinstitut fremsendte d. 20. januar 2025 spørgsmål til Immunordic ApS vedrørende antibiotikaresistens i produktionsstammer, inaktiveringsmetode og genetisk modificering af bakteriofager.

Immunordic ApS svarede DTU Fødevareinstitut d. 20. januar 2025 med beskrivelse af inaktivering ikke vil foregå ved autoklavering, men opslæmning med Virkon S.

Hvorefter DTU Fødevareinstitut i mail korrespondance stillede uddybende spørgsmål til inaktiveringen, samt efterspurgte dokumentation på at opslæmning af biomasse med Virkon S medfører nedbrydning af DNA. Til dette fremsendte Immunordic ApS yderligere beskrivelse af inaktivering med Virkon S samt udklip Bacterial Activity Data datablad for Virkon S.

Immunordic ApS fremsendte d. 21. januar 2025 en artikel, der beskriver DNA recovery efter inaktivering med Virkon S.

Immunordic ApS fremsendte d. 22. januar 2025 beskrivelse af ventilations og afløbsforhold for lokale 230a Symbion.

DTU Fødevareinstitut fulgte d. 29. januar 2025 op på den af 21. januar 2025 fremsendte artikel, samt efterspurgt valideret data der påviser nedbrydning af DNA i celler ved inaktivering med Virkon S.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 13. februar 2025 anmodning om yderligere oplysninger, der indebar ændringer og tilføjelser til de af 17. januar 2025 fremsendte SOPs. Der ønskes herudover fremsendelse af valideret data på nedbrydning af DNA ved inaktivering med Virkon S, samt en uddybende begrundelse for brugen af antibiotikaresistensmarkører i produktionsstammer og en vurdering af om alternative selektionsmarkører kan benyttes.

Immunordic ApS fremsendte d. 14. februar 2025 protokol, resultater og konklusion for forsøg der påviser nedbrydning af DNA ved inaktivering af biomasse med Virkon S.

Immunordic ApS fremsendte d. 17. februar 2025 opdaterede SOPs samt begrundelse for brug af antibiotikaresistensmarkører i produktionsstammerne.

DTU Fødevareinstitut efterspurgt d. 21. februar 2025 yderligere forsøg der påviser nedbrydning af DNA ved inaktivering af biomasse med Virkon S, da den fremsendte protokol, resultater og konklusion af 14. februar 2025 ikke findes fyldestgørende.

Miljøstyrelsen anmodede d. 18. marts 2025 om oplysninger ift. udstyr i lokaler udover R230a der skal benyttes, beskrivelse af identifikation af produktionsorganismer, overblik over produktionsprocessen og en risikovurdering jf. Bilag 3 i BEK nr 225 af 19/03/2009.

Immunordic ApS fremsendte d. 19. marts 2025 besvarelse på spørgsmål, dog med yderligere spørgsmål til efterspørgsel af risikovurdering. Derudover fremsendes opdateret protokol med resultater og konklusion for forsøg med nedbrydning af intracellulært DNA ved inaktivering med Virkon S og klorin.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 21. marts 2025 et eksempel på risikovurdering fra en produktionsgodkendelse samt vejledning til beskrivelse af risikovurdering.

Immunordic ApS fremsendte d. 21. marts 2025 risikovurdering for produktionsaktivitet.

DTU Fødevareinstitut fremsendte d. 25. marts 2025 risikovurdering samt konklusion på miljømæssige risici for Immunordic ApS produktion med produktionsstammer indeholdende antibiotikaresistens. Heri inkluderet risikovurdering baseret på, af Immunordic ApS, fremsendte forsøg for bevis af DNA nedbrydning ved kemisk inaktivering af produktionsbiomasse. Vurderingen fra DTU Fødevareinstitut lyder:

“DTU FOOD finds the applicant’s description of the manufacturing process, the risk assessment related to the AMR genes and the containment strategies satisfactory and concludes that the risk of conducting the proposed production is

negligible regarding human health. Although, the risk to human health is assessed as negligible, there are uncertainties associate with poor experimental design of the pilot inactivation method experiment.”

Miljøstyrelsen fremsendte d. 2. april 2025 første udkast til produktionsgodkendelse i partshøring hos Immunordic ApS.

Immunordic ApS fremsendte d. 2. april 2025 besvarelse på partshøring.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 2. april 2025 spørgsmål til Immunordic ApS angående detektionsgrænse for produktionsorganismer, samt indtil Miljøgodkendelsesmyndighed for Immunordic ApS.

Immunordic ApS besvarerede d. 2. april 2025 Miljøstyrelsens spørgsmål af samme dato, men forblev spørgende ift. Miljøgodkendelsesmyndigheden.

Miljøstyrelsen opfordrede d. 3. april 2025 Immunordic ApS til at kontakte Københavns Kommune for at få redegjort for en Miljøgodkendelse. Herudover informerede Miljøstyrelsen om at en kladde af produktionsafgørelsen for Immunordic ApS, blev sendt i høring ved Københavns Kommune med frist for indmeldelse på 14 dage.

Miljøstyrelsen fremsendte afgørelse om produktion med GMO for Immunordic ApS i høring ved Københavns Kommune med frist for indmeldelse af kommentarer til Miljøstyrelsen d. 22. april 2025.

Miljøstyrelsen fremsendte d. 1. maj 2025 den endelig afgørelse om produktionsgodkendelse til Immunordic ApS.

3. Begrundelse for afgørelsen

Ifølge lov om miljø og genteknologi § 8, stk. 1 må produktion, hvor der anvendes genetisk modificerede organismer, ikke påbegyndes uden godkendelse fra Miljøstyrelsen. Afgørelsens vilkår er fastsat med hjemmel i § 16 i lov om miljø og genteknologi samt § 7 i bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer⁴.

Bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer fastsætter nærmere regler for Miljøstyrelsens sagsbehandling af godkendelse af produktion ved indesluttet anvendelse. Dette indebærer ifølge bekendtgørelsens § 4, stk. 1 en samlet godkendelse af den genetisk modificerede mikroorganisme og produktionsanlægget.

Miljøstyrelsen har foretaget en vurdering af virksomhedens ansøgning efter Bekendtgørelse om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

⁴ Bekendtgørelse nr. 225 af 19. marts 2009 om godkendelse af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer.

Immunordic ApS opfylder kravene til ansøgning, jf. § 5, stk. 1. Virksomheden har gennemført en vurdering af de miljø-, natur- og sundhedsmæssige risici, og Miljøstyrelsen vurderer, at denne er udført fagligt korrekt, jf. § 3, stk. 1.

Miljøstyrelsen har under iagttagelse af ovenstående bestemmelser og ansøgningen foretaget en vurdering af følgende punkter.

3.1. Produktionsområdets beliggenhed, indretning og drift

3.1.1. *Beliggenhed*

Immunordic ApS søger om tilladelse til GMO anvendelse i produktion ved produktionsområdet i lokale R230a Symbion, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø.

3.1.2. *Beskrivelse af produktionsområdets indretning*

Produktionsområdet omfatter rum R230A. Produktionsområdet er indrettet med 2 inkubatorer med en maksimal kapacitet på seks 2-liters Erlenmeyer flasker. Inkubatorerne er udstyret med alarmsystemer, der overvåger temperaturen.

Produktionen er tilrettelagt således at fast affald opsamles i gule FASS spande som forsegles og afhentes efter godkendt ordning af Marius Pedersen. Alt flydende GMO affald opsamles i 10 liters dunke og bliver kemisk nedbrudt med Deconex eller Virkon S i 24 timer, hvorefter det hældes i afløbet i laboratoriet. I tilfælde af spild, opsamles dette og overfladen rengøres med klorin og 70% ethanol.

Genereringen af GMO stammen samt produktionen af fager og nanobodies sker i laboratoriet i to forskellige inkubatorer.

Det er således Miljøstyrelsens vurdering, at Immunordic ApS produktionsområde er indrettet passende til produktion af SINxxxxx med genmodificeret *Escherichia coli*.

3.1.3. *Beskrivelse af produktionsområdets drift*

Tilrettelæggelse af produktionen

Produktionsprocessen består af følgende trin:

- 1) Fremstilling af opløsninger, medie og agar plader
- 2) Transformation af *E. coli* bakterie med det ønskede plasmid
- 3) Produktion med GMO celler i inkubatorer
- 4) Adskillelse af GMO celler og bakteriel supernatant indeholdende nanobodies
- 5) Oprens af nanobodies fra GMO celler samt supernatant
- 6) Udledning af inaktiveret biomasse til kloak eller afhentning af fast GMO affald i FASS spande

Forventet kulturomfang af mikroorganismer

Det forventede kulturomfang er 1 til 2 liter om ugen.

Udledning fra virksomheden og egenkontrol

Der forekommer ingen planlagt udledning fra virksomheden.

Der udføres årligt egenkontrol, for kontrol af levende produktionsorganismer i inaktiveret biomasse, på overflader i produktionslokalet samt i luft under produktionsaktivitet, jf. Bilag A.

Påvisnings- og identifikationsmetode

Immunordic beskriver at ved bakteriel vækst på egenkontrol eller ved valideringsforsøg på inaktivering benyttes pladespredning med efterfølgende Koloni PCR med behørig primere der omkranser og er specifikke for VHH-generne. PCR produktet vil blive kørt på en DNA elektroforese gel og bånd vil kunne blive identificeres ved tilstedeværelse af produktionsorganismen.

3.1.4. Transport

Transport af GMO-materiale i et ikke klassificeret område foregår i mærkede, dobbeltemballerede, lukkede og brudsikre beholdere.

Det er Miljøstyrelsens vurdering, at transporten således er forsvarlig.

3.1.5. Miljøstyrelsens vurdering af indeslutningsforanstaltningerne

Miljøstyrelsen har vurderet de enkelte trin i fremstillingsprocessen, herunder de indeslutningsforanstaltninger, virksomheden har etableret. Styrelsen vurderer, at virksomheden har udarbejdet procedurer og sikkerhedsanordninger, der begrænser risikoen for spild og udslip af den genetisk modificerede produktionsorganisme.

3.2. Beskrivelse af produktionsorganismen

Donor

Donor materialet, der anvendes til fremstilling af genetiske modificerede organismer, tilhørte enten værtsorganismen, kendte svampearter, kendte ikke-virulente stammer af bakterier, kendte plante arter, mennesker eller kamelid-arter og er kemisk fremstillet samt indkøbt fra etablerede koncerner. De relevante inserts integreres i bakterien via et plasmid ved elektroporation eller kemisk transformation. De indførte gener vil altid være velkarakteriserede og indeholder det DNA-stykke, der er nødvendigt for at udføre den tiltænkte funktion.

Vektor

Plasmidet indeholder enten et kanamycin eller ampicillin resistens gen, p15A origin of replication samt VHH (single-domain antistof). Rundt om VHH genet er der også en promoter, et ribosomalt binding sted (RBS), en leader signal, to tags (His- og HA-tags) og en terminator. VHH generne ligner hinanden med undtagelse af mutationer i det der kaldes CDR regionerne.

Vært

Escherichia coli ER2738, TOP10F' eller BL21-Gold(DE3)

Inserts og genetisk modifikation

VHH insertet oprinder fra en dromedar som er blevet immuniseret med en beta-lactamase. Dette VHH hjælper dromedarens immunforsvar til at genkende beta-lactamasen og derved nedbryde denne. Forskerne der fandt VHH'en har derefter

“humaniseret” VHH sekvensen til at ligne humane antistoffer mere end den oprindelige udgave gør.

Endelig produktionsorganisme

Den færdige produktionsorganisme er en genetisk modificeret bakterie stamme af arten *E. coli*, hvori produktgenet er integreret i et plasmid med antibiotikaresistens, så denne kan selekteres for.

3.3. Virksomhedens klassifikation af produktionen

Immunordic ApS beskriver at produktionen kan foretages i GMO risikoklasse 1, med begrundelsen at der benyttes genetisk modificeret *Escherichia coli* stammer, som efter BEK nr 1652 af 19/11/2020 er klassificeret til risikoklasse 1 (BSL1), og hvor de introducerede genetiske modifikationer ikke medfører øget virulens af moderstammen.

Miljøstyrelsen konkluderer, at produktionsaktiviteten følger de generelle principper for god mikrobiologisk produktionspraksis, og at indretningen og driften er i overensstemmelse med de indeslutnings- og beskyttelsesforanstaltninger, der er fastsat for produktionsaktiviteter i GMO klasse 1 jf. bekendtgørelsens bilag 4 om generelle principper og relevante indeslutnings- og beskyttelsesforanstaltninger.

Virksomheden har ud fra risikovurderingen, jf. bekendtgørelsens bilag 3 samt kriterierne for klassifikation af produktion med genetisk modificerede mikroorganismer i bekendtgørelsens bilag 2, klassificeret produktionen i GMO klasse 1.

Miljøstyrelsen kan verificere, at udarbejdelsen af risikovurderingen er i overensstemmelse med bekendtgørelsens bilag 2 og 3, og styrelsen finder, at risikovurderingen fører til en korrekt klassifikation af aktiviteten.

3.4. Udledningsbegrænsende foranstaltninger og beredskab i forbindelse med uheld

3.4.1. Drift forstyrrelser

Ved drift forstyrrelser og overskredne parameter på inkubatorerne giver alarmsystemet besked om fejl. Herved skal det vurderes om det pågældende batch skal kasseres og således inaktiveres.

3.4.2. Luft

Produktionsprocessen foregår primært i lukkede Erlenmeyer flasker i inkubatorerne.

Kun ved podning, prøvetagning og oprensning efter endt produktion sker der åben håndtering. Produktionsområdet er ventileret, samt er Erlenmeyer flaskerne med sterilfiltre låg, hvor til det sikres at luft der udledes er fri for genetisk modificerede organismer.

Procesventilation

Ventilationssystemet er opbygget af 3 enkeltstående ventilationsanlæg der er forbundet i et cascade system som styringsmæssigt er koblet sammen, for at minimere gener og risiko såfremt et enkelt anlæg skulle falde ud.

Der er installeret rumtryks styring og overvågning via CTS og alle bio laboratorier og GMO laboratorier er forsynet med styring udlagt med lille undertryk.

Ventilationssystemet er udstyret med spring/retur spjæld på indblæsnings- og udsugningskanaler fra hvert enkelt laboratorium, så det enkelte laboratorium kan forsegles i fald at strømmen går eller der er større fejl på anlægget, hvor trykket i kanalerne ikke kan opretholdes etc.

Rumventilationen er styret via driftstider specificeret i Symbions CTS system.

Afkast og indtag er placeret på tag og væk fra hinanden, så der ikke kan opstå krydskontaminering mellem indtag og afkast. CTS anlægget overvåger anlægsdriften og såfremt anlægget skulle stoppe eller der er forstyrrelser i driften vil driftspersonalet blive alarmeret via en SMS besked.

Indblæsning og udsugning i laboratoriet

Indblæsningen i lokalerne foregår via indblæsningsaggregater eller indblæsningsposer placeret centralt i laboratorierne og på anlægget er der tilkoblet en fjernvarmeplade som sørger for at den indblæste luft er opvarmet forud for indblæsning. Udsugningen foregår enten via udsugningsarmaturer placeret i loftet eller via stinkskebe og punktsug placeret rundt omkring i laboratorierne.

Indblæsning og udsugning er balanceret via lokale styringer som sikrer, at det nødvendige overtryk/undertryk.

Luftmængderne i de enkelte laboratorier tilpasses individuelt til de processer der forløber.

Alle stinkskebe er forsynet med stinkskebeautomatik, der styrer luftmængderne afhængig af lugenhøjden og giver alarm såfremt udsugningen svigter. Der er ingen stinkskebe der kan slukkes eller hvor udsugningen kan afbrydes.

Punktsug er ikke forsynet med alarm.

Alle kemikalieskebe er forsynet med fast udsugning, der ikke kan afbrydes.

Vedligehold

Ventilationsanlægget serviceret 2 gange årligt. Ved de planlagte servicebesøg tjekkes alle mekaniske komponenter og grovfilter og finfilter på indsugningen udskiftes. Forefalden vedligehold udføres såfremt der opstår driftsforstyrrelser og dette koordineres med brugerne af laboratoriet.

Alle filtre er Eurovent certificeret og hygiejne testet iht. VDI6022. Filtrene overvåges via Symbions CTS-anlæg mht. tryktab og inspiceres minimum, hvert halve år.

3.4.3. Spildevand

Vand brugt til rengøring af Erlenmeyer flasker og inaktivering af flydende GMO affald overføres til samme tank som derefter bliver kemisk nedbrudt.

Afløbssystem

Afløbssystemet er et fælles system, hvor spildevand og regnvand ikke er separeret.

Alt afløbsvand ledes til udvendige samlebrønde der er koblet til det offentlige kloak system placeret offentlig vej (Fruebjergvej/Gribskovvej).

Vaske hvor der potentielt er fare for spild/udledning af miljøskadelige stoffer, er forsynet med ventil på afløbsrøret, hvor afløbsfunktionen kan afbrydes.

3.4.4. Beredskab i forbindelse med udslip

Ved ulykker, uheld eller større spild træffes foranstaltninger i samråd med den GMO-ansvarlige. Telefonnumre samt navne på ansvarlige findes SOP'er, som ligger i laboratoriet/GMO-lokalet. Alle uheld og spild noteres i laboratoriets logbog. Hvis et område på kroppen ved et uheld bliver kontamineret, afvaskes det med 70% ethanol og skylles herefter under vandhane. Der findes øjenskyller ved håndvask i GMO-lokale.

I tilfælde af, at der opstår uheld eller lægkage, som resulterer i spild af GMO-materiale, skal spildet forsøges indskrænkes og sikres mod eventuel udledning til kloak. Produktionsområdets eneste kloak er ved håndvasken, hvorfor risikoen for udslip til kloak er minimal. Ved mindre spild benyttes passende materiale til at opsamle væsker (karklude, servietter, spild kit eller kattegrus). Dette opsamles i gule plastiksække, som overføres direkte i gule FASS spande til klinisk risikoaffald.

Ved mindre spild, kontamineret produktion eller fast affald indeholdende GMO materiale, er det muligt at benytte en mindre autoklave lokaliseret i produktionsfaciliteterne.

Ved udslip til det ydre miljø indskrænkes uheldet, hvis muligt og der bruges passende materiale (karklude, servietter, spild kit eller kattegrus) til at opsamle udslippet, før det pakkes som klinisk risikoaffald og sendes til destruktion. Der gives besked til den nærmeste ansvarlige leder, arbejdsmiljørepræsentant og relevante autoriteter. Udslip anmeldes til Københavns Kommune og tilsynsmyndigheden.

3.5. Resumé af virksomhedens risikovurdering

Nedenfor er udsnit fra Immunordic ApS risikovurdering.

Sundhed

"E. coli BL21, ER2738 og Top10'F er laboratoriestammer udviklet til forskning og industriel produktion. BL21 er en af de mest anvendte stammer til rekombinant proteinproduktion og har en svækket immunrespons i mennesker, hvilket gør den mindre patogen end vilde E. coli-stammer. ER2738 anvendes primært i phage display-teknologi og har ingen kendte toksiske virkninger hos mennesker. Top 10'F anvendes primært til proteinprodukter efter phage display-teknologi og har ingen kendte toksiske virkninger hos mennesker. De gener, der indsættes for produktion af VHH/nanobodies, koder for antistoffragmenter, som ikke er kendt for at være toksiske. Antibiotikaresistensgener (tetracyclin, ampicillin, kanamycin) kan i teorien føre til allergiske reaktioner, men risikoen er minimal, da de ikke aktivt producerer toksiner."

"E. coli BL21, ER2738 og Top10'F har en begrænset evne til at inficere dyr og planter. Alle tre stammer er modificerede laboratorieversioner af E. coli, som ikke koloniserer tarmen eller fungerer som patogener. Nanobody-

produktionsgenerne stammer fra kameler/lamadyr og har ingen kendt virkning på plante- eller dyrepatogener. ”

”Antibiotikaresistensgenerne (tetracyclin, ampicillin, kanamycin) kunne i princippet overføres til patogene bakterier, hvilket potentielt kunne reducere effektiviteten af antibiotika. Dog er disse resistensgener allerede meget udbredte i miljøet og findes naturligt i mange bakterier. Risikoen for horisontal genoverførsel vurderes som lav, da E. coli BL21, ER2738 og Top10’F mangler konjugative plasmider og naturlige kompetencegener, hvilket reducerer sandsynligheden for genoverførsel.”

Miljø

”E. coli BL21, ER2738 og Top10’F er ikke naturlige jord- eller vandbakterier og har lav overlevelsessevne i miljøet uden laboratoriebetingelser. De er afhængige af specifikke vækstbetingelser, såsom næringsrige medier, og har begrænset evne til at konkurrere med naturlige mikrobiota.”

”Horisontal genoverførsel (HGT) er mulig via naturlige mekanismer såsom transformation, transduktion og konjugation. Antibiotikaresistensgener er en potentiel risiko, da de kan optages af naturlige bakterier i miljøet. Nanobody-generne vurderes dog som mindre problematiske, da de ikke giver en evolutionær fordel i vilde bakterier.”

”Kun det umiddelbare laboratoriemiljø vil blive udsat for produktionsorganismene. Betydelige foranstaltninger er iværksat for at sikre, at produktionsorganismene er indesluttet, og at områder uden for laboratoriet ikke er udsat for produktionsorganismene. Desuden forventes det, at produktionsorganismene ikke vil kunne overleve i en længere periode i miljøet.”

”Hverken mennesker, dyr eller planter er modtagelige for E. coli BL21, og det udtrykte genprodukt anses ikke for at kunne ændre patogenicitet/overlevelsesevnen for recipientorganismen.”

”De valgte E. coli stammer er alle apatogene. De anses ikke for at udgøre nogen fare ved indtrængen i luftveje eller blodbane, og det forventes ikke, at disse stammer vil kunne overleve i miljøet.”

På baggrund af ovenstående har virksomheden udført en miljø-, natur- og sundhedsmæssig risikovurdering af produktionsaktiviteten i overensstemmelse med § 3, stk. 1 i bekendtgørelsen om indesluttet anvendelse. Vurderingen er udført efter bekendtgørelsens procedurer for udarbejdelse af en risikovurdering og omfatter en samlet vurdering i forhold til produktionsaktivitetens omfang, karakter og det ydre miljø, jf. bekendtgørelsens bilag 3 om principper for risikovurdering.

3.6. Miljøstyrelsens overordnede vurdering

På baggrund af ovenstående vurderer Miljøstyrelsen, at Immunordic ApS opfylder de fornødne krav til indretning og sikkerhedsforanstaltninger, således at der kan meddeles tilladelse til produktion af SINxxxxx med genetisk modificerede

Escherichia coli på Immunordic ApS, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø efter lov om miljø og genteknologi § 8, stk. 1.

På denne baggrund giver Miljøstyrelsen tilladelse til produktion af SINxxxxx med genetisk modificerede *Escherichia coli* på Immunordic ApS, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø på betingelse af, at afgørelsens vilkår overholdes.

4. Klagevejledning

Produktionsafgørelsen efter § 8 i lov om miljø og genteknologi kan påklages til Miljø- og Fødevareklagenævnet, jf. § 34 i lov om miljø og genteknologi.

Klagefristen er 4 uger fra den dag, afgørelsen er meddelt, jf. § 31 i lov om miljø og genteknologi. Ved annoncering regnes klagefristen fra annonceringsdatoen. Hvis klagefristen udløber på en lørdag, søndag eller helligdag, forlænges klagefristen til den følgende hverdag. Afgørelsen bekendtgøres ved elektronisk annoncering den 01/05/2025. En klage anses for indgivet, når den er tilgængelig for myndigheden.

Følgende er klageberettigede:

- Afgørelsens adressat
- Enhver, der har en individuel, væsentlig interesse i sagens udfald
- Berørte kommunalbestyrelser
- Sundhedsstyrelsen
- Danmarks Naturfredningsforening
- Danmarks Sportsfiskerforbund
- Danmarks Fiskeriforening Producent Organisation
- Forbrugerrådet Tænk
- Arbejderbevægelsens Erhvervsråd

En klage skal sendes via Klageportalen, som kan tilgås via Nævnenes Hus' forside: <https://naevneneshus.dk/>. Man logger på med MitID, hvorefter man anvender selvbetjeningsløsningen. Klagen vil indledende blive behandlet af Miljøstyrelsen. En klage er indgivet, når den er tilgængelig for Miljøstyrelsen på Klageportalen. Ved indgivelse af klage, skal der betales et gebyr på 900 kr. for borgere og 1.800 kr. for virksomheder, organisationer og offentlige myndigheder.

Miljø- og Fødevareklagenævnet afviser klager, der kommer uden om Klageportalen, hvis der forinden ikke er ansøgt om og bevilliget "fritagelse for brug af Klageportalen". Hvis du ønsker at blive fritaget for at bruge Klageportalen, skal du sende en begrundet anmodning til Miljøstyrelsen. Miljøstyrelsen videresender herefter til anmodning til Miljø- og Fødevareklagenævnet, som herefter træffer afgørelse om, hvorvidt din anmodning kan imødekommes. Efterfølgende kommunikation om klagesagen skal ske ved anvendelse af digital selvbetjening.

Med venlig hilsen



Mie Cecilie Lyngsie

GMO

+45 40 14 26 75

micel@mst.dk

Kopi af afgørelse er sendt til:

Sundhedsstyrelsen

Danmarks Naturfredningsforening

Danmarks Sportsfiskerforbund

Danmarks Fiskeriforening Producent Organisation

Forbrugerrådet Tænk

Arbejderbevægelsens Erhvervsråd

Københavns Kommune

KOPI

Bilag A

Retningslinjer for egenkontrol, Immunordic ApS

Der stilles følgende krav til udtagning og undersøgelse af prøverne:

1. Virksomheden skal ved 1. produktionsaktivitet lave målinger af udledning for de genetisk modificerede organismer i luften under produktionsaktivitet. Målemetoden skal inden start godkendes af Miljøstyrelsen.
2. Prøverne udtages fra: Inaktiveret biomasse, overflader i produktionslokalet og luft i produktionslokalet under produktionsaktivitet.
3. Prøverne udtages som minimum i tre gentagelser (triplikater) for hver udtagningsspunkt (inaktiveret biomasse, overflader i produktionslokalet og luft under produktionsaktivitet).
4. Prøverne udtages 4 gange om året ved normal kontrol, 8 gange om året ved skærpet kontrol og 2 gange om året ved reduceret kontrol.
5. Kontrolperioden er ét kalenderår. Et kalenderår defineres som en fastsat periode på hinanden 12 fortløbende måneder.
6. Overfladeprøver fra produktionslokalet analyseres ved kontaktplader eller swab med steril vatpind på gældende overflade med efterfølgende udpladning på LB agar-plader med tetracyclin, ampicillin eller kanamycin som selektionsfaktor. Hver koloni anses som værende produktionsorganismen. Alternativt kan kolonierne i tillæg blive identificeret ved PCR.
7. Luftprøver udtages under produktionsaktivitet og analyseres ved placering af LB agar-plader med tetracyclin, ampicillin eller kanamycin som selektionsfaktor i produktionslokalet ved processer der kan medfører luftafkast indeholdende produktionsorganismer. Hver koloni anses som værende produktionsorganismen. Alternativt kan kolonierne i tillæg blive identificeret ved PCR.
8. Udtagne inaktiveret biomasse prøver analyseres ved udpladning på LB agar-plader med tetracyclin, ampicillin eller kanamycin som selektionsfaktor med en detektionsgrænse på 10^2 CFU/mL. Hver koloni anses som værende produktionsorganismen. Alternativt kan kolonierne i tillæg blive identificeret ved PCR.
For inaktiveret biomasse analyseres yderligere nedbrydning af DNA, ved valideret metode.
9. Hvis følgende forudsætninger overholdes, er udledningen af genetisk modificerede produktionsorganismer overholdt.

- ved normal kontrol må der højst være 2 resultater pr. indikatororganisme i kontrolperioden, der overskrider 2×10^2 CFU/mL

- ved skærpet kontrol må der højst være 4 resultater i kontrolperioden pr. indikatororganisme, der overskrider 2×10^2 CFU/mL

- ved reduceret kontrol må der højst være 1 resultat i kontrolperioden pr. indikatororganisme, der overskrider 2×10^2 CFU/mL

10. Virksomheden skal uopfordret i den efterfølgende kontrolperiode skifte fra normal kontrol til skærpet kontrol eller fra reduceret kontrol til normalt kontrol, når kravene i punkt 9 ikke overholdes i en kontrolperiode.
11. Virksomheden kan i den efterfølgende kontrolperiode skifte fra normal kontrol til reduceret kontrol eller fra skærpet kontrol til normalt kontrol når der ikke er konstateret én overskridelse, i løbet af en kontrolperiode.

KOPI