

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 16 juni 2020

KENMERK CGM/200616-01

ONDERWERP Advies gentherapiestudie met lichaamseigen gg-T-cellen voor de behandeling van solide tumoren

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 20-002_000 met de titel 'Use of autologous patient-derived T cells enriched from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and transduced with a gamma-retroviral self-inactivating (SIN) vector expressing a second generation chimeric antigen receptor (CAR) with specificity for the oncofetal antigen Claudin6 (CLDN6) under control of an internal promoter in patients suffering from CLDN6-positive malignancies' van het Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over een klinische studie met genetisch gemodificeerde (gg) lichaamseigen T-cellen voor de behandeling van kankerpatiënten. Het tumorweefsel wordt gekenmerkt door het oppervlakte-antigeen CLDN6. De gg-T-cellen zijn buiten het lichaam gemodificeerd en brengen een specifieke chimere antigeen receptor (CAR) gericht tegen CLDN6 tot expressie. Na de modificatie worden de CAR-T-cellen in de patiënt teruggebracht met als doel een effectieve afweerreactie tegen de tumoren te bewerkstelligen.

Onlangs heeft de COGEM advies uitgebracht over een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische studies met *ex vivo* genetisch gemodificeerde cellen. De nu te beoordelen studie met *ex vivo* retroviraal getransduceerde cellen lijkt niet te voldoen aan twee criteria die aan de generieke risicobeoordeling gesteld zijn (de aanwezigheid van vrije vector-deeltjes in het medisch product (de gg-cellen), en onzekerheid over het feit of sequenties in de vector de replicatiedeficiënte retrovirale vector kunnen complementeren). Hierdoor kan de generieke beoordeling niet worden toegepast.

De COGEM kan niet uitsluiten dat het medisch product vrije infectieuze vectordeeltjes bevat, maar zij acht de kans verwaarloosbaar klein dat derden hieraan worden blootgesteld. Onder het voorbehoud dat de aanvrager bevestigt dat de interne promoter in het vectorgenoom niet homoloog is aan een promoter van een in zoogdieren voorkomend (endogeen) retrovirus, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij de voorgenomen klinische studie met CLDN6-CART verwaarloosbaar klein.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

- c.c.
- Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal
 - Dr. N. Smit, Loket Gentherapie
 - Dr. K.R.J. Vanmolkot, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
 - Mr. N. Gušić, Ministerie van VWS

Gentherapiestudie met retroviraal getransduceerde T-cellen ter behandeling van CLDN6-positieve maligniteiten

COGEM advies CGM/200616-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (IM-MV 20-002). Het betreft een klinische studie getiteld 'Use of autologous patient-derived T cells enriched from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and transduced with a gamma-retroviral self-inactivating (SIN) vector expressing a second generation chimeric antigen receptor (CAR) with specificity for the oncofetal antigen Claudin6 (CLDN6) under control of an internal promoter in patients suffering from CLDN6-positive malignancies'.

De studie heeft als doel de veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van een gentherapeutisch middel ter behandeling van kwaadaardige tumoren die het antigeen Claudine-6 (CLDN6) tot expressie brengen. CLDN6 komt voor op niet-gedifferentieerde embryonale stamcellen. De aanvrager geeft aan dat het antigeen vaak bij patiënten met teelbal-, eierstok-, maag- of longkanker op het tumorweefsel aanwezig is.

Het medisch product bestaat uit autologe (lichaamseigen) genetisch gemodificeerde (gg-)T-cellen die *ex vivo* (buiten het lichaam) getransduceerd zijn met een zelf-inactiverende (SIN) retrovirale vector afgeleid van het Moloney murine leukemia virus (MoMLV). De vector is gepseudotypeerd met het glycoproteïne van het *Gibbon ape leukemia virus* (GALV). Na transductie zijn de gg-T-cellen voorzien van een chimere antigeen receptor (CAR) gericht tegen CLDN6 en worden deze via een infuus teruggebracht in de patiënt.

De nationale bevoegde autoriteiten ('competent authorities') van de EU-lidstaten hebben in samenwerking met de 'Commission services' in 2019 een generiek 'Good practice document' ontworpen, met als doel binnen Europa de milieurisicobeoordeling van vergunningaanvragen voor gentherapiestudies met *ex vivo* getransduceerde cellen te faciliteren en te stroomlijnen.^{1,2} Het 'Good practice document' behandelt specifiek de milieurisico-aspecten gerelateerd aan de toepassing van lenti- en retrovirale vectoren. In het document zijn verschillende vereisten opgesteld waaraan de vectoren en gg-cellen moeten voldoen. Op basis van dit document heeft Bureau GGO een generieke milieurisicobeoordeling opgesteld, en heeft zij de COGEM gevraagd hierover te adviseren. In juli 2019 heeft de COGEM advies uitgebracht over een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische studies met gg-cellen die *ex vivo* getransduceerd zijn met lentivirale of retrovirale vectoren (zie ook §2).³

De nu ter beoordeling voorliggende klinische studie voldoet niet aan één van de criteria van het 'Good practice document' en het COGEM advies, namelijk de vereiste dat er geen vrije infectieuze vectordeeltjes in het medisch product aanwezig zijn. Daarnaast heeft de aanvrager weinig informatie verschaft over een gedeelte van de in de vector ingebrachte transgene sequentie. Door de zeer summiere

omschrijving is het op voorhand niet mogelijk de impact op de uitkomst van de milieurisicobeoordeling in te schatten. Het voorliggende advies zal op deze twee aspecten ingaan.

2. Eerder COGEM advies

In 2019 heeft de COGEM geadviseerd over een generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen met als doel de vergunningverleningsprocedure voor dit type studies te vereenvoudigen.^{3,4} Voor zover het studies betreft met retroviraal getransduceerde cellen, is deze generieke milieurisicobeoordeling van toepassing op klinische studies waarbij:

- het cellen betreft die worden getransduceerd met retrovirale vectoren gebaseerd op het MoMLV,
- het in de vector gebrachte transgen niet codeert voor sequenties die in staat zijn de replicatiedeficiënte retrovirale vector te complementeren,
- de plasmiden nodig voor de productie van de vector, alsmede het geïntegreerde vectorgenoom in de 'end of production' cellen, moleculair gekarakteriseerd zijn,
- er geen vrije infectieuze vectordeeltjes in het terug te plaatsen medische product aanwezig zijn,
- de vectorbatch, de 'end of production' cellen, of het uiteindelijke medische product (de getransduceerde cellen) door middel van een gevalideerde test gecontroleerd worden op de afwezigheid van replicatiecompetent retrovirus (RCR).

3. Samenstelling en productie retrovirale vector

Voor de productie van de retrovirale vector is gebruik gemaakt van een in de literatuur beschreven 'split packaging' systeem.^{5,6} Door gebruik te maken van 'Flp-recombinase mediated cassette exchange' (RMCE, het creëren van een 'tagged locus'), 'recombinase activated gene expression' (RAGE, het introduceren van een 'targeted locus'), en 'Cre-recombinase mediated excision' (CRME, het opschonen van de geïntroduceerde 'targeted locus' (de zogenaamde 'cleaned locus')),⁶ wordt op de uiteindelijk verkregen productielijn (genaamd HG820-E1344#30.6final), een op MoMLV gebaseerde, SIN, replicatiedeficiënte, GALV gepseudotyperde vector geproduceerd.

Het 'split packaging' systeem is gebaseerd op de van PG13 afgeleide 'packaging' cellijn HG820#4 en het van 'pES.12' afgeleide 'exchange plasmide' pbib-ETAR.fcvi-ES.12-6(CAR) (E1344).^{7,8,9,10} In de PG13 cellijn zijn de *gag/pol* genen van het MoMLV en het *env* gen van het GALV geïntegreerd.¹¹ Op het 'exchange plasmide' ligt het provirale genoom van de vector. Hierin zijn de *gag/pol* en *env* genen van het MoMLV gedeleteerd, en is een CAR coderende sequentie gericht tegen CLDN6 (CLDN6-CAR) tussen de 'long terminal repeats' (LTR's) geplaatst. De aanvrager geeft aan dat de CAR coderende sequentie onder controle staat van een interne 'van zoogdieren afkomstige' promotor. In het dossier is de samenstelling van het vectorgenoom ('ES.12-6(CAR)ps') aan de hand van een figuur schematisch weergegeven.

In de 'leader sequence' van het vectorgenoom zijn alle potentiële startcodons en 'recombinogene' virussequenties verwijderd. In de 3'LTR is een groot deel van de U3 regio verwijderd (zogenaamd SIN-construct). Tijdens reverse transcriptie naar het provirale genoom wordt de U3-deletie overgenomen in de 5'LTR, waardoor de vector geen functionele LTR's meer bezit. Dit reduceert de kans op mobilisatie

van de vector uit het genoom van de gastheer aanzienlijk. Daarnaast wordt door de U3-deletie de mogelijke activering van naburige proto-oncogenen door het U3 domein teniet gedaan.^{12,13}

Van productiecellijn HG820-E1344#30.6final wordt een 'master cell bank' (MCB) gemaakt, die wordt ingevroren. De door de MCB geproduceerde supernatanten worden geoogst, gefiltreerd (0,45 µm filter), en de gefiltreerde vectorbatches worden eveneens ingevroren. De vectorproductie vindt door een externe partij in Duitsland (BioNTech) plaats onder 'Good Manufacturing Procedures' (GMP). De bereiding van de vector valt niet onder de voorliggende vergunningaanvraag.

De aanvrager geeft aan dat het 'exchange plasmide', het vectorgenoom inclusief de regulerende sequenties in de MCB, en het transgen in de vector in het supernatant (cDNA) zijn gesequenced. Een vectorbatch wordt alleen vrijgegeven wanneer deze sequenties identiek zijn aan de referentiesequenties.

Tevens geeft de aanvrager aan dat 1% van de MCB en 1% van de 'end of production cells' (beiden overeenkomend met 5×10^6 cellen), en 5% van het virale vector bevattende supernatant, getest worden op de afwezigheid van replicatiecompetent retrovirus (RCR). Daartoe worden de monsters eerst gedurende 5 passages samen met een HEK293 detector cellijn opgekweekt. Vervolgens wordt het kweeksupernatant op de aanwezigheid van RCR geanalyseerd aan de hand van een in de literatuur beschreven 'S+L-' assay.^{14,15} De aanvrager stelt dat deze assay een analytische gevoeligheid heeft van één RCR en wordt uitgevoerd door een commerciële externe partij die alleen gevalideerde testen aanbiedt.

4. Bereiding medisch product (gg-CAR-T-cellen)

Uit het bloed van patiënten worden de benodigde witte bloedcellen geïsoleerd. Vervolgens ondergaan de cellen enkele voorbehandelingen en worden ze getransduceerd met de retrovirale vector. De aanvrager stelt dat - op basis van de detectielimiet van de RCR-assay - de hoeveelheid toegevoegde vector maximaal 0,2 tot 0,5 RCR-deeltje zou kunnen bevatten.

Na incubatie- en kweekstappen worden de CAR-T-cellen door middel van centrifugatie gepelleerd en drie keer gewassen. Vervolgens worden de cellen in vers medium geresuspendeerd tot de benodigde toe te dienen dosis. De aanvrager stelt dat representatieve batches CLDN6-CAR-T-cellen aan de hand van 'matrix validatie' door de onder §3 genoemde externe commerciële partij met behulp van dezelfde 'S+L-' assay op afwezigheid van RCR zijn gecontroleerd.

De CAR-T-cellen worden eveneens door BioNTech onder GMP condities bereid. Na bereiding wordt van iedere patiënt een fractie van de cellen bewaard, de rest van het medisch product wordt naar Nederland verscheept. Indien tijdens de studie schadelijke effecten optreden, worden met terugwerkende kracht representatieve monsters van de bewaarde cellen op RCR getest. De bereiding van de CAR-T-cellen valt niet onder de voorliggende vergunningaanvraag.

5. Klinische studie in het kort

De getransduceerde cellen worden via intraveneuze infusie in de patiënt teruggebracht (autologe transplantatie), waarbij de dosis zal variëren van 1×10^7 tot 1×10^9 CLDN6-CAR-T-cellen. Tijdens de

toediening zullen betrokken medewerkers standaard veiligheidsmaatregelen in acht nemen, en wegwerphandschoenen en -schort dragen. Ten aanzien van de milieuveiligheid zullen er geen specifieke inclusie- of exclusiecriteria in acht worden genomen. Er zullen maximaal 500 patiënten worden geïncludeerd.

6. Overwegingen

6.1 aanwezigheid vrije retrodeeltjes in medisch product

De mogelijke milieurisico's die bij voorliggende studie kunnen optreden, hebben betrekking op de aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het aan de patiënt toe te dienen medisch product (CLDN6-CAR-T-cellen).

De aanvrager heeft een theoretisch inschatting gemaakt van de hoeveelheid vrije vectordeeltjes in de CLDN6-CAR-T-cellen. Daartoe heeft hij de COGEM formule toegepast.³ Hij geeft aan dat er, vanuit gaande dat de halfwaardetijd van GALV gepseudotyperde op MoMLV gebaseerde vectoren 10 uur bedraagt,^{10,16} een zodanige reductie wordt gerealiseerd dat er in het 'worst case scenario' 100 tot 1000 vrije vectordeeltjes in het medisch product aanwezig zijn. Tevens stelt hij dat, gezien de dosis die aan een patiënt wordt toegediend, deze hoeveelheid vervolgens nog met een factor 2 tot 500 verder zal worden gereduceerd, waardoor er in het minst gunstige geval uiteindelijk nog maximaal 500 (1000:2) vrije vectordeeltjes aanwezig zullen zijn. De aanvrager stelt dat deze vectordeeltjes gezien de lichaamstemperatuur van de mens geïnactiveerd zullen worden (thermische inactivatie) en door het immuunsysteem zullen worden geklaard.

De aanvrager verwacht dat eventuele nadelige gevolgen ten gevolge van blootstelling aan vrije vectordeeltjes, zoals het optreden van insertionele oncogenese of mobilisatie uit het genoom, door de aangebrachte modificaties (afwezigheid potentiële startcodons en potentieel recombinerende virus-sequenties, en het SIN-construct) sterk gereduceerd zullen zijn. Tevens stelt hij dat SIN-vectoren met een eigen interne promotor (niet afkomstig van MoMLV) een sterk verminderde transformerende potentie hebben.^{12,13,17} Hij geeft aan dat tot op heden ten aanzien van verwante therapieën, waarbij SIN retroviraal getransduceerde T-cellen zijn gebruikt, geen melding is gemaakt van oncogenese. Op grond van de genoemde argumenten is de aanvrager van oordeel dat de risico's voor mens en milieu ten gevolge van blootstelling aan de vrije vectordeeltjes verwaarloosbaar klein zal zijn.

De COGEM is van oordeel dat de aanvrager de COGEM formule op correcte wijze heeft toegepast en concludeert op basis van deze theoretische inschatting dat er in het medisch product vrije vectordeeltjes aanwezig kunnen zijn. Daarbij plaatst de COGEM de kanttekening dat ze er een voorstander van is dat aanvragers een dergelijke theoretische inschatting aan de hand van experimenten bevestigen.

Recent heeft de COGEM een generiek advies uitgebracht over de milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* getransduceerde cellen waarbij nog *lentivirale* vectordeeltjes in het medisch product aanwezig zijn.¹⁸ Hierin heeft zij onderbouwd dat de meest waarschijnlijke routes waarlangs een derde

aan resterende vrije lentivirale vectordeeltjes blootgesteld zou kunnen worden, bestaan uit bloed-bloedcontact, of via contacttransmissie van (met bloed) besmette handen naar slijmvliezen van mond, neus of ogen. De kans op overdracht is het grootst bij bloed-bloedcontact. De COGEM heeft geen redenen om aan te nemen dat bij voorliggende klinische studie de blootstellingsroutes voor derden aan de resterende, op MoMLV gebaseerde GALV gepseudotypeerde vectordeeltjes, anders zullen zijn.

In het generieke advies is gesteld dat het maximale overgedragen volume bij een overdrachtsincident waarschijnlijk rond de 100 µl bedraagt.¹⁸ Uitgaande van een vaatbedvolume van 5 liter, zou dit betekenen dat 1/50.000 (100/5000.000) van het aanwezige aantal vectordeeltjes overgedragen zou worden. Op basis van de gegevens in het voorliggende dossier, zouden er in het 'worst case scenario' nog 500 vectordeeltjes in een aan de patiënt toe te dienen dosis CLDN6-CAR-T-cellen aanwezig zijn. Bij een overdrachtsincident zou in dat geval theoretisch $500/50.000 = 0,01$ vectordeeltje worden overgedragen. Al het voorgaande in overweging nemende, acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat bij voorliggende studie derden aan vectordeeltjes blootgesteld zullen worden.

6.2 Samenstelling retrovirale vector

De aanvrager geeft aan dat de interne promotor van de voor de CLDN6-CAR coderende sequentie 'afkomstig is van een zoogdier', maar levert hier verder geen informatie over aan.

De COGEM merkt op dat in het genoom van zoogdieren, waaronder de mens, virale sequenties aanwezig zijn.¹⁹ Circa 8% van het humane genoom bestaat uit endogene retrovirale sequenties.²⁰ Een promotor van een in zoogdieren voorkomend virus of een endogene homologe daarvan, kan derhalve aangeduid worden als 'een sequentie van zoogdier origine'. Zonder een nadere omschrijving van de in het vectorgenoom aanwezige interne promotor, kan de COGEM niet uitsluiten dat deze in staat is de vector door middel van recombinatie met in het humane genoom voorkomende homologe sequenties te complementeren. De COGEM acht het daarom noodzakelijk dat de aanvrager meer informatie verschaft over de aard van de promotor, en bij de vergunning verlenende instantie bevestigt dat het geen (endogene) retrovirale promotor betreft.

7. Conclusie en advies

De COGEM concludeert dat niet uitgesloten kan worden dat in het medisch product (CLDN6-CAR-T-cellen) vrije retrovirale vector deeltjes aanwezig zijn. Zij acht op grond van de hierboven uiteengezette overwegingen de kans dat derden hieraan worden blootgesteld en ten gevolge daarvan een nadelig effect zouden ondervinden, verwaarloosbaar klein. Onder het voorbehoud dat de aanvrager aan de vergunning-verlenende instantie bevestigt dat de interne promotor in het vectorgenoom niet homologe is aan een promotor van een in zoogdieren voorkomend retrovirus of endogene homologe daarvan, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij voorgenomen klinische studie met CLDN6-CART verwaarloosbaar klein.

8. Signalerende opmerking

CLDN6-CART bewerkstelligt een afweerreactie tegen embryonaal weefsel en kan na toediening langere tijd in het lichaam van de patiënt persisteren. Hierdoor is er een risico bij eventuele overdracht van de

gg-cellen tijdens een toekomstige zwangerschap (mogelijk vele jaren na de behandeling). De COGEM signaleert dat de Minister van Infrastructuur en Waterstaat in de Beleidsnota Biotechnologie 27428 (nr. 366) naar aanleiding van het COGEM advies 'Beoordeling van risico's voor derden bij klinisch onderzoek met gentherapieën' besloten heeft de eventuele mensgebonden risico's van zwangerschap, borstvoeding en moedermelkdonatie niet meer onder de vergunningverlening van gg-organismen te beoordelen en te adresseren.^{21,22}

Referenties

1. https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en (bezoekt: 9 juni 2020)
2. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/advtherapies/docs/gmcells_gp_en.pdf (bezoekt: 9 juni 2020)
3. COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM advies CGM/190729-01
4. COGEM (2020). Klinische studie met allogene *ex vivo* lentiviraal getransduceerde T-cellen ter behandeling van acute lymfoblastische leukemie. COGEM advies CGM/200109-01
5. Loew R *et al.* (2010). A new PG13-based packaging cell line for stable production of clinical-grade self-inactivating γ -retroviral vectors using targeted integration. *Gene Ther.* 17: 272-280
6. Hennig K *et al.* (2014). HEK293-based production platform for γ -retroviral (self-inactivating) vectors: application for safe and efficient transfer of COL7A1 cDNA. *Hum. Gene Ther. Clin. Dev.* 25: 218-228
7. Büeler H & Mulligan RC (1996). Induction of antigen-specific tumor immunity by genetic and cellular vaccines against MAGE: Enhanced tumor protection by coexpression of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating factor and B7-1. *Mol. Med.* 2: 545-555
8. Hildinger M *et al.* (1999). Design of 59 untranslated sequences in retroviral vectors developed for medical use. *J. Virol.* 73: 4083-4089
9. Ghani K *et al.* (2007). Generation of a high-titer packaging cell line for the production of retroviral vectors in suspension and serum-free media. *Gene Ther.* 14: 1705-1711
10. Ghani K *et al.* (2009). Efficient human hematopoietic cell transduction using RD114- and GALV-pseudotyped retroviral vectors produced in suspension and serum-free media. *Hum. Gene Ther.* 20: 96-974
11. Miller AD *et al.* (1991). Construction and properties of retrovirus packaging cells based on *Gibbon ape leukemia virus*. *J. Virol.* 65: 2220-2224
12. Modlich U *et al.* (2009). Insertional transformation of hematopoietic cells by self-inactivating lentiviral and gammaretroviral vectors. *Mol. Ther.* 17: 1919-1928
13. Corrigan-Curay J *et al.* (2012). Challenges in vector and trial design using retroviral vectors for long-term gene correction in hematopoietic stem cell gene therapy. *Mol. Ther.* 20: 1084-1094
14. Cornetta K *et al.* (1993). Infection of human cells with murine amphotropic replication-competent retroviruses. *Hum. Gene Ther.* 4: 579-588
15. Lamers CHJ *et al.* (2009). *Gibbon ape leukemia virus* poorly replicates in primary human T lymphocytes: implications for safety testing of primary human T lymphocytes transduced with GALV-pseudotyped vectors. *J. Immunother.* 32: 272-279

16. Reuß S *et al.* (2007). Suspension packaging cell lines for the simplified generation of T-cell receptor encoding retrovirus vector particles. *Gene Ther.* 14: 595-603
17. Zychlinsky D *et al.* (2008). Physiological promoters reduce the genotoxic risk of integrating gene vectors. *Mol. Ther.* 16: 718-725
18. COGEM (2020). Generiek advies over de milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex vivo* lentiviraal getransduceerde cellen: aanwezigheid van vrije vectordeeltjes in het medisch product. COGEM advies CGM/200507-01
19. Virgin HW *et al.* (2009). Redefining chronic viral infection. *Cell* 138: 30–50
20. Lander ES *et al.* (2001). International Human Genome Sequencing Consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860–921, and correction (2001) 412:565
21. COGEM (2020). Beoordeling van risico's voor derden bij gentherapiestudies met replicatiedeficiënte ggo's en gg-T-cellen. COGEM advies CGM/200123-01
22. Minister van Infrastructuur en Waterstaat (2020). Beleidsnota Biotechnologie 27428, nr. 366. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-27428-366.html> (bezocht: 8 juni 2020)