

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

DATUM 20 augustus 2021
KENMERK CGM/210820-01
ONDERWERP Advies naar aanleiding van de Europese consultatie naar het vergunningverleningsproces van ggo's bij medische toepassingen

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IENW/BSK-2021/204176), vanwege een consultatie van de Europese Commissie (EC) aan de lidstaten betreffende de milieurisicobeoordeling bij klinische studies met ggo's, deelt de COGEM u het volgende mee.


Samenvatting:

Het ministerie van IenW heeft de COGEM gevraagd of de milieurisicobeoordeling bij klinische genterapietoepassingen in alle gevallen noodzakelijk is, en of er op voorhand generieke criteria op te stellen zijn voor medische ggo's die vragen om een uitgebreidere of juist minder uitgebreide milieurisicoanalyse.

Onder de noemer genterapie vallen zeer uiteenlopende toepassingen. Voor sommige genterapietoepassingen geldt dat er vanwege de aard van het ggo en de opgedane ervaring met de risicobeoordeling ruimte is voor vereenvoudiging en versoepeling van de vergunningverlening. De COGEM heeft hieraan invulling gegeven door het opstellen van een aantal generieke milieurisicobeoordelingen. Deze adviezen zijn in Nederland verwerkt of worden verwerkt tot een vergunning onder vaste voorwaarden (VoV). Hiermee kan de vergunningverlening voor de meeste huidige genterapietoepassingen zonder aanvullende milieurisicobeoordeling versneld doorgang vinden.

De COGEM merkt op dat het aanbevelingswaardig is wanneer een dergelijk of vergelijkbaar systeem breed in de EU ingevoerd zou worden, mede in het kader van harmonisatie van regelgeving en vergunningverlening.

Vanwege de zeer uiteenlopende mogelijkheden voor genterapeutische toepassingen met ggo's is de COGEM van oordeel dat er niet op voorhand voor alle genterapietoepassingen generieke criteria kunnen worden opgesteld die de veiligheid voor mens en milieu waarborgen. De vergunningverlening zou echter een lerend systeem moeten zijn, waarbij in de toekomst ook voor andere ggo's generieke milieurisicobeoordelingen kunnen worden opgesteld, op basis van opgedane kennis en ervaring. Deze zouden dan verwerkt kunnen worden in vergelijkbare VoV's, ter versnelling en vereenvoudiging van de vergunningverlening.



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.
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal
 - Drs. K.E. Kok, Ministerie van VWS
 - Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo

Advies naar aanleiding van de Europese consultatie naar het vergunningverleningsproces van ggo's bij medische toepassingen

COGEM advies CGM/210820-01

1. Inleiding

De COGEM is om advies gevraagd door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IENW/BSK-2021/204176), naar aanleiding van een consultatie van de Europese Commissie (EC) aan de lidstaten betreffende de milieurisicobeoordeling bij klinische studies met ggo's. Deze consultatie is een voortvloeiende van een studie naar 'new genomic techniques' van de EC, waarin geconcludeerd wordt dat de regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) niet meer voldoende aansluit op de huidige praktijk. De EC heeft aangegeven de regelgeving op het gebied van plantenveredeling voor sommige 'new genomic techniques' onder de loep te nemen. Voor aanpassing van de regelgeving voor ggo's in medische toepassingen verwijst de EC naar de Pharmaceutical Strategy.^{1,2} De consultatie beoogt de ervaringen met de milieurisicobeoordelingen tijdens het vergunningverleningsproces van medische ggo's in de verschillende lidstaten te inventariseren.

Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) heeft naar aanleiding van deze consultatie advies gevraagd aan de COGEM. De adviesvraag behelst de volgende twee vragen:

- Momenteel bestaan er generieke milieurisicobeoordelingen voor bepaalde medische toepassingen. Aanvragen voor deze toepassingen hoeven daardoor niet meer per geval te worden beoordeeld. Uit het veld worden signalen ontvangen dat milieurisicobeoordelingen niet in alle gevallen nodig zouden zijn of zelfs geheel zouden kunnen worden afgeschaft voor klinische toepassingen met ggo's³. Wat is de mening van de COGEM over deze ontwikkelingen?
- Zijn er mogelijk criteria voor medische ggo toepassingen op te stellen die vragen om een uitgebreidere of juist minder uitgebreide milieurisicoanalyse of waarvoor geen milieurisicoanalyse nodig zou zijn?

1.1 Genterapie

Genterapie is een containerbegrip, en er worden veel verschillende definities gehanteerd. Onder de juridische definitie van een klinische genterapiestudie wordt verstaan:^{4,a}

“Klinisch 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.”

^a Deze definitie is in lijn en overeenstemming met de beschrijvingen en definities van cel- en genterapie die in de verschillende Europese Richtlijnen en verordeningen worden vermeld.

De juridische definitie verschilt van de wetenschappelijke terminologie. Wetenschappelijk wordt onder genterapie verstaan: het aanbrengen van wijzigingen in het erfelijke materiaal van (somatische) cellen van een patiënt of proefpersoon. Om wijzigingen in het erfelijke materiaal aan te brengen wordt thans veelal gebruik gemaakt van een breed scala aan verschillende genetisch gemodificeerde (gg-)virussen, zogenaamde virale vectoren. Het inbrengen in het menselijk lichaam van een ggo (gg-virussen, gg-bacteriën of gg-parasieten) voor andere doeleinden waarbij geen wijzigingen in het erfelijk materiaal worden aangebracht, zoals bijvoorbeeld in vaccinonderzoek, valt ook onder de juridische noemer van genterapie. In dit advies wordt de juridische definitie van genterapie aangehouden.

Genterapie lijkt een grote vlucht te nemen. De mogelijkheden van genterapie worden onder andere onderzocht voor de behandeling van verschillende soorten kanker, (auto-)immuunziekten, erfelijke ziekten en ter preventie van virale infecties. Verreweg de meeste klinische toepassingen van genterapie betreffen tot dusver behandelingen met gg-cellen, waarbij lichaamscellen van de patiënt (of een donor) buiten het lichaam genetisch worden gemodificeerd met behulp van een virale vector en vervolgens weer worden teruggeplaatst in de patiënt (*ex vivo* genterapie),^b en het gebruik van adeno-associated virus (AAV) vectoren, die direct aan de patiënt of proefpersoon worden toegediend (*in vivo* genterapie). Enkele van deze therapieën met ggo's zijn inmiddels toegelaten tot de Europese markt.^{5,6,7,8,9,10,11} Daarnaast zijn verschillende zogenaamde vectorvaccins Europees goedgekeurd, onder andere tegen ebola,^{12,13,14} dengue,¹⁵ en recent de Janssen¹⁶ en AstraZeneca¹⁷ adenovirale vectorvaccins tegen COVID-19. Ook zijn er markttoelatingen in Europa voor een vaccin tegen cholera, gebaseerd op een verzwakte bacterie,¹⁸ en voor een therapie met een oncolytisch gg-virus ter behandeling van uitgezaaid melanoom.¹⁹

2. Generieke milieurisicobeoordelingen

De COGEM is voorstander van het, waar mogelijk, verkorten en versoepelen van vergunningprocedures voor de toepassing van ggo's, zolang de veiligheid voor mens en milieu daarbij gewaarborgd blijft. Voor veelvuldig toegepaste ggo's heeft de COGEM in de afgelopen jaren generieke milieurisicobeoordelingen uitgebracht, zodat de vergunningverlening sneller kan verlopen. Dit betreft studies met AAV-vectoren²⁰, *ex vivo* retro- of lentiviraal getransduceerde cellen^{21,22}, replicatie-deficiënte adenovirale (AdV-) vectoren²³ of Modified Vaccinia virus Ankara (MVA)-vectoren²⁴. In Nederland zijn de generieke milieurisicobeoordelingen voor het gebruik van getransduceerde cellen en AAV-vectoren uitgewerkt in zogenaamde vergunningen onder vaste voorwaarden (VoV's), die een sterk verkorte vergunningverleningstermijn faciliteren.²⁵ Er zullen binnenkort ook nieuwe VoV's opgesteld worden naar aanleiding van adviezen van de COGEM. Het gaat daarbij om klinische studies met AAV-getransduceerde cellen, en studies met gg-cellen gemodificeerd met een lentivirale vector waarbij nog vrije infectieuze vectordeeltjes aanwezig kunnen zijn. De generieke milieurisicobeoordelingen voor replicatie-deficiënte AdV- vectoren en MVA-vectoren zullen op korte termijn ook tot VoV's verwerkt worden. Het leeuwendeel van de aanvragen voor klinische genterapietoepassingen is hiermee afgedekt.

^b Vaak betreft het bij deze studies gg-T-cellen (afweercellen), waarbij met behulp van lenti- of retro-virale vectoren nieuwe genetische informatie voor een T-cel receptor (TCR) of een 'chimere antigeen receptor' (CAR) in het genoom van de cel is ingebouwd. Hiermee kunnen de gg-T-cellen een gerichte afweerreactie uitvoeren op het beoogde doel, de maligne cellen.

De tot nu toe uitgebrachte generieke milieurisicobeoordelingen en VoV's betreffen bepaalde replicatie-deficiënte en -incompetente^c ggo's. Met het gebruik van deze ggo's in klinische studies is veel ervaring opgedaan en de potentiële milieurisico's van deze therapieën zijn in kaart gebracht, evenals de maatregelen die genomen dienen te worden om deze milieurisico's in te perken. Op basis van de beschikbare kennis over de ggo's zijn in de generieke milieurisicobeoordelingen en de daarvan afgeleide VoV's bepaalde randvoorwaarden gedefinieerd. Indien er voldaan wordt aan deze randvoorwaarden, kan gewaarborgd worden dat de kans op het ontstaan van specifieke replicatie-competente ggo's en de kans op verspreiding naar derden verwaarloosbaar klein is.

3. Categorieën van ggo's gebruikt bij genterapiestudies

De mogelijkheden voor genterapietoepassingen zijn zeer omvangrijk en er wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe ggo's met potentiële klinische inzetbaarheid. Het gaat hierbij om toepassingen met replicatie-deficiënte of -incompetente ggo's, maar ook met replicerende ggo's. In 2020 is de COGEM in haar advies "Beoordeling van risico's voor derden bij genterapiestudies" (d.d. 23 januari 2020)²⁶ al kort ingegaan op de milieurisico's van genterapie met gg-lichaamscellen, met replicatie-deficiënte ggo's of met replicatiecompetente ggo's. In de paragrafen hieronder zullen deze categorieën verder uitgelicht worden.

3.1 Ex vivo genetisch gemodificeerde cellen

Behandeling met gg-cellen die buiten het lichaam gemodificeerd worden met behulp van virale vectoren, wordt veelvuldig bestudeerd in klinische studies. Omdat menselijke (gg-)cellen buiten het lichaam niet kunnen overleven, en bloedcontact of uitwisseling van celmateriaal nodig is voor overdracht, is de kans op onbedoelde verspreiding van gg-cellen naar derden zeer klein. Risico's voor derden zijn niet geheel uitgesloten bij bijvoorbeeld weefsel- of bloeddonatie, bij weefsel- of orgaantransplantatie, of bij een latere zwangerschap en borstvoeding. De beoordeling van deze risico's wordt afgedekt door andere instanties die hier maatregelen voor kunnen treffen (zie ook het eerdere COGEM advies "Beoordeling van risico's voor derden bij genterapiestudies")^{26,d}

Eventuele risico's voor derden zijn ook verbonden aan de virale vectoren die worden gebruikt om de cellen te modificeren (ook wel transduceren).^{22,e} Deze vectoren zijn replicatie-deficiënt en worden door middel van was(- en inactivatie)stappen uit het medische eindproduct verwijderd, waarna de gg-cellen aan de patiënt worden toegediend.

^c Voor meer uitleg over de begrippen replicatie-deficiënt en replicatie-incompetent, zie paragraaf 3.2.

^d Een potentieel risico bij behandeling met gg-cellen (afweercellen) op jonge leeftijd, is de mogelijke overdracht van deze gg-cellen naar de foetus tijdens een toekomstige zwangerschap. Of overdracht plaatsvindt, en wat de ernst van eventuele overdracht zou zijn voor de foetus, is echter vooralsnog onbekend omdat studies hiernaar ontbreken. In dit geval is het risico niet te ondervangen, maar dienen de patiënt en ouders/verzorgers hierover geïnformeerd te worden door de behandelend arts.

^e In de meeste gevallen gaat het om retrovirale vectoren afgeleid van het Moloney murine leukemia virus (MoMLV), of lentivirale vectoren afgeleid van Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1), hoewel incidenteel ook AAV wordt toegepast voor de transductie van cellen.

Zoals eerder beschreven is de vergunningverlening voor deze studies inmiddels sterk vereenvoudigd. De randvoorwaarden voor het gebruik van deze toepassingen in klinische studies zijn gedefinieerd in een aantal generieke adviezen van de COGEM^{21,22,27} en uitgewerkt in VoV's. Indien toepassingen met gg-cellen binnen de afgebakende kaders van de randvoorwaarden van de generieke milieurisico-beoordelingen en de VoV's vallen, zijn de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein. De COGEM merkt op dat deze toepassingen in aanmerking komen voor een versnelde toelating, zoals al in Nederland gerealiseerd is.

3.2 Replicatie-deficiënte en replicatie-incompetente ggo's

Bij andere klinische genterapiestudies dan hierboven beschreven, worden replicatie-deficiënte of replicatie-incompetente ggo's direct aan de patiënt toegediend. Replicatie-deficiënte of replicatie-incompetente ggo's zijn niet in staat zichzelf te vermenigvuldigen en verder te verspreiden door de afwezigheid (of verstoring) van één of meerdere benodigde genen. Er wordt gesproken van replicatie-deficiënt wanneer in het ggo de (essentiële) genen ontbreken die betrokken zijn bij de replicatie van het genoom. Een ggo is replicatie-incompetent wanneer replicatie van het genoom nog wel mogelijk is, maar er andere belemmeringen zijn die de vorming van nieuwe ggo's blokkeren. Bij replicatie-incompetente virussen kunnen bijvoorbeeld de structurele genen verwijderd zijn. In beide gevallen kunnen de vectoren zich na de initiële infectie niet vermenigvuldigen. Replicatie-deficiënte of -incompetente ggo's zijn in de meeste gevallen afgeleid van virussen, maar er zijn bijvoorbeeld ook klinische studies uitgevoerd met replicatie-incompetente gg-malariaparasieten. Deze gg-parasieten waren door één of meerdere mutaties zodanig veranderd dat zij niet langer hun volledige levenscyclus kunnen voltooien.^{28,29,30,31}

Voor het definiëren van een ggo als replicatie-deficiënt of -incompetent zijn geen vastomlijnde criteria, derhalve dient er per type ggo een aparte beoordeling uitgevoerd te worden. Daarnaast is in sommige gevallen herstel van de niet-verspreidende eigenschappen mogelijk, bijvoorbeeld door het verwerven van compenserende of herstelmutaties in het genoom. Ook kunnen verwijderde functies hersteld worden door recombinatie met een in de patiënt aanwezig wildtype van het uitgangsgenoom of een verwant organisme, of gecompenseerd of gemobiliseerd worden door complementatie. Door recombinatie zou een nieuwe replicatiecompetente variant van het ggo kunnen ontstaan met andere eigenschappen ten opzichte van het uitgangsgenoom. Bij de milieurisicobeoordeling van deze ggo's worden de risico's van deze scenario's bekeken. Deze zijn afhankelijk van de pathogeniteit, de biologische eigenschappen van het gebruikte uitgangsgenoom in combinatie met de aangebrachte mutaties, de wijze van productie van het ggo en de mogelijkheid tot uitwisseling van genetische informatie met verwante organismen.

Omdat deze factoren zeer uiteenlopend kunnen zijn, acht de COGEM het op voorhand niet mogelijk om voor alle replicatie-deficiënte en incompetente ggo's te bepalen aan welke randvoorwaarden klinische studies zouden moeten voldoen om te kunnen concluderen dat de milieurisico's verwaarloosbaar klein risico zijn.

3.3 Milieurisico's bij replicatiecompetente ggo's

Bij klinische genterapie worden ook ggo's toegepast die wel in staat zijn zich te vermenigvuldigen of te verspreiden. Dergelijke replicatiecompetente ggo's bevatten vaak mutaties, deleties of inserties waardoor de pathogeniteit van het ggo verlaagd is ten opzichte van het organisme waarvan het ggo is afgeleid. In de meeste gevallen zal het hierbij gaan om gg-virussen, maar er worden ook klinische studies uitgevoerd met gg-bacteriën of gg-parasieten. Ook vindt onderzoek plaats naar zogenaamde 'conditioneel-replicerende' ggo's, die alleen onder bepaalde omstandigheden in staat zijn te repliceren. Een voorbeeld hiervan zijn oncolytische gg-virussen, die dusdanig aangepast zijn dat ze specifiek in kankercellen vermenigvuldigen, met als doel daarmee de kankercellen te vernietigen.

Bij genterapie met replicatiecompetente ggo's zijn de omstandigheden waaronder en de mate waarin de ggo's zich kunnen vermenigvuldigen afhankelijk van het uitgangsorganisme en de genetische aanpassingen die zijn aangebracht. Afhankelijk van de wijze van toediening en het soort ggo, kan het ggo door de proefpersoon worden uitgescheiden en zich verspreiden naar, bijvoorbeeld, behandelend personeel in een ziekenhuis, bezoekende familieleden of andere personen waarmee een proefpersoon in aanraking komt. Omdat het ggo in staat is zich te vermenigvuldigen, kan het zich in principe ook verder verspreiden onder de bevolking of in het milieu. Met enige regelmaat adviseert de COGEM aanvullende maatregelen bij klinische studies om verspreiding van een replicatiecompetent ggo te voorkomen of in te perken.^{e.g.,32,33,34}

In sommige klinische studies gebruikt men genetisch gemodificeerde diervirussen. Hiervoor kunnen diervirussen gebruikt worden die wel in staat zijn mensen te infecteren, maar waarbij verdere mens-tot-mens verspreiding niet optreedt ('dead-end host'). Ook kunnen diervirussen soms zo gemodificeerd worden dat verandering of verbreding van het gastheerbereik optreedt, waardoor ook menselijke cellen geïnfecteerd kunnen worden.³⁵ Bij gebruik van ggo's afgeleid van diervirussen kan niet op voorhand uitgesloten worden dat verspreiding naar en binnen dierpopulaties op zou kunnen treden met mogelijke nadelige gevolgen voor de betreffende dierpopulaties. Het is derhalve noodzakelijk om bij dit soort toepassingen ook een beoordeling uit te voeren over de risico's voor verspreiding naar dierpopulaties.

Bij de milieurisicobeoordeling van replicatiecompetente ggo's is het essentieel dat er voor elk ggo gekeken wordt naar de kans op verspreiding en de mogelijke effecten van verspreiding, en of er inperkende maatregelen nodig en mogelijk zijn. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat de mate van verzwakking van het ggo tijdens productie of na toediening aan de patiënt door complementatie, recombinatie of spontane reversie verandert.³⁶ In hoeverre dit een milieurisico zal vormen is mede afhankelijk van het gebruikte uitgangsorganisme, de aangebrachte mutaties en de mogelijkheid tot uitwisseling van genetische informatie met verwante organismen. Bij gebruik van gg-bacteriën of gg-parasieten kan uitwisseling van genetische informatie (zogenaamde 'horizontal gene transfer') met andere micro-organismen van eenzelfde of andere soort plaatsvinden. Dit kan resulteren in de opname van transgenen of andere 'nieuwe' eigenschappen die mogelijk in het ggo zijn aangebracht (zoals antibioticaresistentie-genen) in wildtype populaties.

4. Conclusie

Het ministerie heeft de COGEM gevraagd of de milieurisicobeoordeling voor klinische genterapietoepassingen in alle gevallen noodzakelijk is of zelfs in zijn geheel afgeschaft zou kunnen worden. De COGEM merkt op dat onder de noemer genterapie zeer uiteenlopende toepassingen vallen. Door toegenomen kennis blijkt dat sommige genterapietoepassingen minimale milieurisico's met zich meebrengen, waardoor er ruimte is voor vereenvoudiging en versoepeling van de vergunningverlening. Hieraan is in Nederland invulling gegeven door het opstellen van generieke milieurisicobeoordelingen voor een aantal replicatie-deficiënte en -incompetente ggo's en daaraan gekoppelde VoV's. Indien klinische genterapiestudies met deze ggo's voldoen aan de gedefinieerde randvoorwaarden, kan de vergunningverlening zonder aanvullende milieurisicobeoordeling versneld doorgang vinden. In de recente praktijk blijkt dat door de introductie van de VoV's, de vergunningverlening van het merendeel van de genterapiestudies in Nederland sterk vereenvoudigd en versneld is. De COGEM merkt op dat het aanbevelingswaardig is wanneer een dergelijk of vergelijkbaar systeem breed in de EU ingevoerd zou worden, mede in het kader van harmonisatie van regelgeving en vergunningverlening.

De COGEM is tevens gevraagd of er op voorhand generieke criteria op te stellen zijn voor medische ggo's die vragen om een uitgebreidere of juist minder uitgebreide milieurisicoanalyse. Echter, vanwege de zeer uiteenlopende mogelijkheden voor genterapeutische toepassingen met ggo's, is de COGEM van oordeel dat het op voorhand niet mogelijk is om generieke criteria op te stellen waaraan genterapietoepassingen moeten voldoen om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen. De COGEM merkt op dat de vergunningverlening een lerend systeem moet zijn, waarbij in de toekomst ook voor andere ggo's generieke milieurisicobeoordelingen kunnen worden opgesteld wanneer de aard van het ggo en de ervaringen met de risicobeoordeling van de betreffende ggo's dat toelaten. Ook deze nieuwe milieurisicobeoordelingen zouden dan verwerkt kunnen worden in VoV's, ter versnelling en vereenvoudiging van de vergunningverlening.

Referenties

1. European Commission (2021). Commission's response to the Council's request under Article 241 TFEU, by way of the Council Decision (EU) 2019/1904. https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_letter.pdf. (bezoekt 10 augustus 2021)
2. European Commission (2020). Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Pharmaceutical Strategy for Europe. COM(2020) 761 final. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&rid=3>. (bezoekt 10 augustus 2021)
3. Beattie S (2021). Call for more effective regulation of clinical trials with advanced therapy medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms in the European Union. *Hum. Gene Ther.* May 24. doi: 10.1089/hum.2021.058. Online ahead of print.
4. Loket genterapie. www.loket.genterapie.nl. (bezoekt 9 juli 2021)

5. European Medicines Agency (EMA). Zynteglo (betibeglogene autotemcel) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>
6. European Medicines Agency (EMA). Yescarta (axicabtagene ciloleucel) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
7. European Medicines Agency (EMA). Strimvelis (autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
8. European Medicines Agency (EMA). Kymriah (tisagenlecleucel) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
9. European Medicines Agency (EMA). Libmeldy (Autologous CD34+ cells encoding ARSA gene) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy>
10. European Medicines Agency (EMA). Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
11. European Medicines Agency (EMA). Luxturna (voretigene neparvovec) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>
12. European Medicines Agency (EMA). Ervebo (Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, live)) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo>
13. European Medicines Agency (EMA). Mvabea (Ebola vaccine (MVA-BN-Filo [recombinant])) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea>
14. European Medicines Agency (EMA). Zabdeno (ebola vaccine (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant])) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>
15. European Medicines Agency (EMA). Dengvaxia (dengue tetravalent vaccine (live, attenuated)) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dengvaxia>
16. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen (COVID-19 vaccine (Ad26.COVS2-S [recombinant])) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
17. European Medicines Agency (EMA). Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])) European public assessment report (EPAR).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
18. European Medicines Agency (EMA). Vaxchora (cholera vaccine, oral, live) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxchora>
19. European Medicines Agency (EMA). Imlygic (talimogene laherparepvec) European public assessment report (EPAR). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imlygic>

20. COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met AAV-vectoren. COGEM advies CGM190905-01
21. COGEM (2019). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met *ex-vivo* retro- en lentiviraal getransduceerde cellen. COGEM advies CGM/190729-01
22. 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
23. COGEM (2021). Generieke milieurisicobeoordeling van replicatie-deficiënte adenovirale vectoren in klinische studies. COGEM advies CGM/210324-02
24. COGEM (2021). Generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies met MVA-vectoren. COGEM advies CGM/210324-01
25. Loket Getherapie. IenW procedure vergunning onder vaste voorwaarden (VoV). <https://www.loketgetherapie.nl/ienw-procedure-vergunning-onder-vaste-voorwaarden-vov>. (bezoekt 13 augustus 2021)
26. COGEM (2020). Beoordeling van risico's voor derden bij getherapiestudies. COGEM advies CGM/200123-01
27. COGEM (2020). Briefadvies markttoelatingen van medische ggo-producten die onder de generieke milieurisicobeoordeling van klinische studies vallen. COGEM advies CGM/201214-02
28. COGEM (2015). Klinische malariavaccinatiestudie met muggen en een deletiemutant van *Plasmodium falciparum*. COGEM advies CGM/150907-04
29. COGEM (2015). Klinische malariavaccinatiestudie met een deletiemutant van *Plasmodium falciparum*. COGEM advies CGM/150907-03
30. COGEM (2021). Klinische malaria vaccinatiestudie met muggen en de *Plasmodium falciparum* deletiemutant PfΔmei2. COGEM advies CGM/210121-01
31. COGEM (2021). Klinische malaria vaccinatiestudie met muggen en de *Plasmodium falciparum* deletiemutant PfΔmei2. COGEM advies CGM/210121-02
32. COGEM (2019). Klinische studie met genetisch gemodificeerd *Salmonella Typhi Ty21a* (VXM01) bij patiënten met glioblastoma multiforme. COGEM advies CGM/190116-01
33. COGEM (2017). Vervolgadviesvraag klinische studie met een genetisch gemodificeerd Human respiratory syncytial virus vaccin. COGEM advies CGM/170731-01
34. COGEM (2017). Klinische studie met een genetisch gemodificeerd Human respiratory syncytial virus (RSV) vaccin. COGEM advies CGM/170706-02
35. COGEM (2020). Inschaling productiewerkzaamheden met het rVSIVΔG-CoV2-S vaccin tegen COVID-19. COGEM advies CGM/201006-03
36. Reuters (2021). New China swine fever strains point to unlicensed vaccines https://www.reuters.com/article/us-china-swinefever-vaccines-insight-idUKKBN29R00X?taid=600aa933c8ffe70001f64aa3&utm_campaign=trueantheam&utm_medium=trueantheam&utm_source=twitter. (bezoekt 12 augustus 2021)