

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

**DATUM** 24 maart 2021  
**KENMERK** CGM/210324-03  
**ONDERWERP** Advies klinische studies met adenovirale en MVA-vectoren

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,


Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM-MV 20-015\_000 getiteld 'Clinical Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, Immunogenicity and Efficacy of an Ad26 and/or MVA-BN clinical vector for the prevention or treatment of infectious diseases' van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over een brede vergunningaanvraag voor klinische studies waarbij gebruik gemaakt wordt van vectoren afgeleid van Human adenovirus 26 (HAdV26) en de Modified Vaccinia virus Ankara stam Bavarian Nordic (MVA-BN) als potentieel vaccin tegen verschillende infectieziekten. De transgenen die in deze vectoren worden opgenomen, zijn vooraf niet gespecificeerd, maar dienen aan bepaalde eisen te voldoen. Onder andere transgenen die coderen voor schadelijke genproducten of genproducten die bijdragen aan herstel van geattenueerde eigenschappen of de replicatie-incompetente eigenschap van de vector complementeren, worden niet gebruikt.

Gelijktijdig met het onderhavige advies brengt de COGEM twee adviezen uit met generieke milieurisicobeoordelingen voor klinische toepassingen met AdV- en MVA-vectoren.

De COGEM is van oordeel dat de onderhavige brede aanvraag voor klinische studies met HAdV26- en MVA-BN-vectoren onder de reikwijdte van de generieke milieurisicobeoordelingen van klinische studies met AdV- en MVA-vectoren valt. Voor de MVA-BN-vectoren is het daarbij noodzakelijk dat de aanvrager bevestigt dat de te gebruiken vectoren alleen beoogde en gewenste sequenties bevat met behulp van een volledige sequentieanalyse. Onder dit voorbehoud, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van de voorgenomen klinische studies met HAdV26- en MVA-BN-vectoren verwaarloosbaar klein zijn.



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. R.J. Vanmolkot, Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
  - Drs. K.E. Kok, Ministerie van VWS

***Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid prof. dr. R.C. Hoeben niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies***

# Brede vergunningaanvraag voor klinische studies met adenovirale en MVA-vectoren

## COGEM advies CGM/210324-03

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een brede vergunningaanvraag van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (IM-MV 20-015). Onder deze aanvraag vallen klinische studies waarbij gebruik gemaakt wordt van vectoren afgeleid van Human adenovirus 26 (HAdV26) en de Modified Vaccinia virus Ankara stam Bavarian Nordic (MVA-BN) die toegediend zullen worden als potentieel vaccin tegen verschillende infectieziekten. In deze vectoren worden één of meer transgenen opgenomen die afkomstig zijn van pathogenen. Deze transgenen zijn vooraf niet gespecificeerd, maar worden volgens de aanvrager alleen geïncubeerd wanneer zij géén sequenties bevatten die: de replicatie-incompetent eigenschap van de vector in humane cellen beïnvloeden; het gastheerbereik en/of tropisme van de vector veranderen; de pathogeniteit of virulentie van de vector verhogen; de kans op verspreiding doen toenemen, coderen voor een toxisch of oncogeen eiwit; antibioticum resistentie induceren; of bijdragen aan allergische reacties tegen voedsel of standaard medicatie. De HAdV26- en MVA-BN-vectoren kunnen apart toegediend worden, of sequentieel in een zogenaamde ‘prime-boost’ vaccinatiestrategie.

### 2. HAdV-26 en MVA-BN

HAdV-26 behoort tot de soort *Human Mastadenovirus D*, genus *Mastadenovirus* en de familie *Adenoviridae*.<sup>1</sup> Adenovirussen hebben een lineair dubbelstrengs DNA genoom dat omgeven is door een eiwitmantel. Replicatie en assemblage van deze virussen vindt plaats in de celkern van de gastheercel.<sup>2</sup> HAdV-26 kan bij zijn natuurlijke gastheer (de mens), gastro-intestinale infecties en conjunctivitis veroorzaken, maar het virus is ook uit asymptomatische individuen geïsoleerd.<sup>3,4</sup> Na het doormaken van een infectie, kunnen adenovirussen in de vorm van inert DNA episomaal en latent in weefsels aanwezig blijven.<sup>2,5</sup>

MVA is een verzwakte variant van het Chorioallantois vaccinia virus Ankara (CVA), een pokkenvirus uit de species *Vaccinia virus*, genus *Orthopoxvirus*, familie *Poxviridae*. MVA is ontwikkeld door CVA te cultiveren op kippenembryofibroblast (CEF) cellen. Na ongeveer 570 passages zijn aanpassingen van het genoom opgetreden, die gepaard gaan met fenotypische veranderingen, en is de aangepaste en zeer verzwakte vorm van CVA hernoemd tot MVA.<sup>6</sup> MVA is veilig gebleken voor (immuungecompromitteerde) dieren.<sup>7,8,9</sup> Tevens is MVA in meer dan 120.000 personen als vaccin tegen pokken toegediend, waaronder kinderen, ouderen en personen met huidziekten, zonder ernstige bijwerkingen.<sup>10,11</sup> Ook is MVA veilig gebleken bij toepassing in HIV-geïnfecteerde personen en kankerpatiënten.<sup>12,13,14,15</sup> MVA-BN is gecreëerd door additionele passages in CEF cellen, en is in 2013 toegelaten op de Europese markt onder de naam IMVANEX® als vaccin tegen ‘smallpox’ (pokken veroorzaakt door het - inmiddels uitgeroeide - *Variola virus*).<sup>16</sup> Pokkenvirussen repliceren in het cytoplasma van de gastheercel. Door deleties in het genoom van MVA is dit virus niet meer in staat om productief te repliceren in de meeste zoogdiercellen, waaronder humane cellen.<sup>17,18</sup> De blokkade in de replicatiecyclus vindt plaats in een laat stadium van de replicatiecyclus,<sup>19</sup> waardoor nog wel virale

genen, én eventueel aanwezige recombinante genen, tot expressie gebracht kunnen worden in humane cellen. De uiteindelijke assemblage van nieuwe virusdeeltjes is in deze cellen geblokkeerd.<sup>17,20</sup>

### **3. Eigenschappen van de te gebruiken vectoren**

#### **3.1 HAdV26-vectoren**

De aanvrager is voornemens gebruik te maken van een replicatie-deficiënte  $\Delta E1\Delta E3$ -HAdV26 vector. Deze vector is replicatie-deficiënt door de deletie die aangebracht is in de E1-regio van het HAdV26 vectorgenoom, dat ertoe leidt dat het virale genoom niet gerepliceerd kan worden. Daarnaast is een gedeeltelijke deletie in de E3-regio aangebracht, dat tot verdere attenuatie van de vector leidt.<sup>21</sup> Ook is in de  $\Delta E1\Delta E3$ -HAdV26 vector de sequentie van E4-ORF6 uitgewisseld met die van Human adenovirus type 5 (HAdV5). Op de positie van de E1-deletie wordt een transgene expressie-cassette ingebouwd.

Er worden twee methoden gebruikt om de  $\Delta E1\Delta E3$ -HAdV26 vectoren te produceren. Voor de eerste methode wordt gebruik gemaakt van een 2-plasmide systeem, waarbij co-transfectie plaatsvindt van een gelinealiseerd plasmide dat de expressiecassette met het transgen bevat, en een gelineariseerd plasmide met het gemodificeerde  $\Delta E1\Delta E3$ -HAdV26 genoom in PER.C6 of PER.C6 TetR cellen. Door homologe recombinatie tussen deze plasmiden wordt de klinische HAdV26-vector geproduceerd. Bij de tweede methode wordt gebruik gemaakt van een enkel genoomplasmide waarop de gehele sequentie van de  $\Delta E1\Delta E3$ -HAdV26 vector, inclusief de expressiecassette met het transgen, aanwezig is. Deze plasmide wordt eveneens gelineariseerd en getransfecteerd in PER.C6 of PER.C6 TetR cellen, waarna de klinische vector geproduceerd kan worden. Een gedetailleerde beschrijving van de te gebruiken plasmiden voor het 2- en 1-plasmide productiesysteem, de klinische vector en de te gebruiken PER.C6 (TetR) cellijn is aan de COGEM beschikbaar gesteld als bedrijfsvertrouwelijke informatie en zal hier daarom niet verder toegelicht worden.

De expressiecassette bevat een humane CMV promotor (met of zonder TetO), het transgen, en een simian virus 40 (SV40) polyadenylering signaal. Volgens de aanvrager kunnen de transgenen modificaties bevatten om het transgen te stabiliseren, de codons te optimaliseren, of om het transgene product van schadelijke eigenschappen te ontdoen.

In het gebruikte productiesysteem zit geen overlap tussen vectorsequenties en de adenovirale sequenties in de PER.C6 productieceldlijn door gebruik van andere promotoren en poly-A-signalen voor de transgen expressiecassette en de E1 regio (afkomstig van HAdV5) in de cellijn. De Master Viral Seed (MVS) en de uiteindelijke klinische vector (Drug Substance (DS)) worden onder andere getest op afwezigheid replicatiecompetent adenovirus (RCA) met behulp van een 'infectivity assay' op A549 cellen met een acceptatiecriterium van  $<1$  RCA per  $3 \times 10^{10}$  'viral particles' (VP).

#### **3.2 MVA-vectoren**

Voor de productie van de MVA-vectoren worden kippenembryofibroblast (CEF) cellen eerst geïnfecteerd met MVA-BN en vervolgens getransfecteerd met recombinatieplasmiden die gericht zijn op specifieke regio's (IGR 148/149 en IGR 88/89) in het MVA-BN genoom. Door homologe

recombinatie worden de transgene sequenties in de recombinatieplasmiden op de geselecteerde plaats in het MVA-BN genoom geïnsereerd. De recombinante MVA-BN virussen die hierbij ontstaan, bevatten dan nog een selectiecassette, die in een volgende recombinatiestap verwijderd wordt uit de vector. Hierop wordt gecontroleerd met behulp van een ‘nested’ PCR. Voor de productie van de verschillende MVA-BN-vectoren wordt gebruik gemaakt van verschillende recombinatieplasmiden die onderling kunnen verschillen voor wat betreft de te gebruiken pokkenviruspromotor, selectiecassette, en sequenties om de selectiecassette weer te verwijderen uit de vector. Een beschrijving van deze elementen is aan de COGEM beschikbaar gesteld als bedrijfsvertrouwelijke informatie en zal hier daarom niet verder toegelicht worden. De te gebruiken transgenen kunnen volgens de aanvrager modificaties bevatten om het transgen te stabiliseren, de codons te optimaliseren, of om het transgene product van schadelijke eigenschappen te ontdoen.

#### 4. Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft alle adenovirussen waarover zij tot nu toe advies heeft uitgebracht, ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>22</sup> De COGEM heeft MVA in 2003 als apathogeen in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld, omdat het virus onschadelijk is gebleken bij toepassing in mens en dier.<sup>23,24</sup>

De COGEM heeft meerdere keren geadviseerd over klinische studies met replicatie-deficiënte adenovirussen.<sup>25,26,27,28</sup> Ook heeft zij verscheidene keren positief geadviseerd over klinische studies met MVA-vectoren.<sup>29,30,31,32,33</sup>

Onder een versnelde beoordelingsprocedure heeft de European Medicines Agency (EMA) het op AdV gebaseerde Ebola vaccin Ad26.ZEBOV<sup>34</sup> en het op MVA gebaseerde Ebola vaccin MVA-BN-Filo<sup>35</sup> in juli 2020 tot de Europese markt toegelaten. De COGEM heeft over deze markttoelatingen in 2019 (vertrouwelijke)<sup>a</sup> positieve adviezen uitgebracht.<sup>36,37</sup> Daarnaast heeft de COGEM in 2020 geadviseerd over een vaccinstudie met het op AdV gebaseerd vaccin Ad26COVS1, die viel onder de spoedregeling met een verkorte vergunningsprocedure voor gentherapie gericht op de bestrijding van COVID-19.<sup>38</sup> In twee (vertrouwelijke)<sup>a</sup> adviezen heeft de COGEM begin 2021 geoordeeld dat de milieurisico's van de markttoelating van twee vaccins tegen SARS-CoV-2, van AstraZeneca en van Janssen-Cilag, verwaarloosbaar klein zijn.<sup>39,40</sup>

Gelijktijdig met de onderhavige aanvraag brengt de COGEM twee adviezen uit over de generieke milieurisicobeoordeling voor klinische toepassingen met adenovirale<sup>41</sup> en MVA-vectoren.<sup>42</sup> met als doel de vergunningverleningsprocedure voor dit soort studies te vereenvoudigen. De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij klinische studies met AdV- of MVA-vectoren verwaarloosbaar klein zijn, mits aan een aantal randvoorwaarden wordt voldaan. Zij adviseert bij deze studies de volgende randvoorwaarden in acht te nemen:

---

<sup>a</sup> Het betreft hier een advies over een vergunningaanvraag voor markttoelating van een medische toepassing in de EU. Dergelijke dossiers en vergunningaanvragen worden in zijn geheel als vertrouwelijk verklaard door de European Medicines Agency (EMA). Conform de EMA richtlijnen mogen COGEM adviezen niet gepubliceerd of op een andere wijze openbaar gemaakt worden.

Voor klinische studies met **AdV-vectoren**:

- De identiteit van het uiteindelijke klinische product is vastgesteld en er is vastgesteld dat de sequentie van het vectorgenoom overeenkomt met de beoogde sequentie. Eventuele afwijkingen in de sequentie mogen niet van invloed zijn op de uitkomst van de milieurisicobeoordeling;
- Het gebruikte transgen codeert niet voor een genproduct dat bijdraagt aan herstel van de geattenueerde eigenschappen of de replicatie-deficiënte eigenschap van de vector complementeert;
- Het uiteindelijke klinische product bevat geen RCA. Indien de vorming van RCA tijdens de productie van een AdV-vector niet uitgesloten kan worden vanwege sequentie-overlap tussen de AdV-vector en de gebruikte productieceldlijn, dient de aanwezigheid van RCA in de klinische batch uitgesloten te worden door gebruik te maken van een gevalideerde RCA-test.

Voor klinische studies met **MVA-vectoren**:

- De MVA-vector is afgeleid van een zuivere MVA kloon die niet in staat is tot productieve replicatie in humane cellen en de meeste zoogdiercellen;
- De MVA-vector is volledig gesequenced en geanalyseerd ter bevestiging dat de sequentie van de vector overeenkomt met de beoogde sequentie;
- Het gebruikte transgen codeert niet voor een genproduct dat bijdraagt aan herstel van geattenueerde eigenschappen of de replicatie-incompetente eigenschap van de vector complementeert.

## **5. Voorgenomen vaccinstudies**

De klinische vectoren zullen intramusculair toegediend worden in de regio van de deltoideus spier in de bovenarm of in de anterolaterale spier van het bovenbeen. De maximale dosering bedraagt  $1 \times 10^{12}$  VP per ml voor HAdV26-vectoren, en  $1 \times 10^9$  'Infectious Units' per ml voor MVA-BN-vectoren. Er wordt maximaal 1ml toegediend. Wanneer de vaccins sequentieel worden toegediend, wordt een periode van minimaal 14 dagen aangehouden tussen de initiële vaccinatie en de booster. Op basis van biodistributie-data wordt er geen interactie verwacht tussen de vectoren. De vaccins kunnen gebruikt worden in combinatie met een adjuvans of andere niet-gg componenten, die vooraf worden onderzocht op mogelijke interferentie met de gg-vectoren en die geen invloed mogen hebben op de uitscheiding en het milieurisico van de vectoren. Er worden geen exclusiecriteria gehanteerd voor deze klinische studies.

## **6. Overweging**

Gelijktijdig met onderhavige aanvraag heeft de COGEM twee adviezen uitgebracht over een generieke milieurisicobeoordeling voor klinische toepassingen met AdV- en MVA-vectoren.<sup>41,42</sup> Klinische studies met AdV- of MVA-vectoren die voldoen aan de in het advies opgestelde randvoorwaarden, hoeven niet meer aan de COGEM voor advies te worden voorgelegd.

De COGEM is van oordeel dat de onderhavige brede aanvraag voor klinische studies met HAdV26 en MVA-BN vectoren onder de reikwijdte van de generieke milieurisicobeoordelingen van klinische studies met AdV- en MVA-vectoren valt. Hieronder licht de COGEM toe of beide vectoren aan de criteria van de generieke milieurisicobeoordeling voldoen.

### **6.1 HAdV26-vectoren**

Gedurende de productie en voorafgaand aan de klinische toepassingen wordt een volledige sequentie-analyse uitgevoerd op de plasmiden en de preMVS. De verkregen sequenties worden vergeleken met de referentiesequentie en hier zijn afwijkingen niet toegestaan. Voor de MVS worden eventuele mutaties geëvalueerd op basis van de locatie in het genoom. Mutaties die invloed hebben op de expressie of translatie van het transgen, of op andere eigenschappen van de replicatie-deficiënte HAdV26-vector, worden niet toegestaan.

De aanvrager stelt dat er onder andere geen transgenen worden gebruikt die de replicatie-incompetent eigenschap van de vector in humane cellen beïnvloeden; het gastheerbereik en/of tropisme van de vector veranderen; de pathogeniteit of virulentie van de vector verhogen; of de kans op verspreiding doen toenemen.

Onderdeel van de ‘release acceptance criteria’ tijdens de productie is het uitvoeren van een RCA test. Vervolgstappen met het product vinden alleen doorgang wanneer er geen RCA is gedetecteerd, i.e., bij  $<1 \text{ RCA}/3 \times 10^{10} \text{ VP}$ .

### **6.2 MVA-BN-vectoren**

Voor deze klinische studies zal gebruik gemaakt worden van de MVA-BN stam. Van deze stam is uit onderzoek naar (fenotypische) heterogeniteit gebleken dat MVA-BN niet kan repliceren in humane cellijnen en een homogene en stabiele MVA stam is.<sup>43,44</sup> Daarnaast wordt als onderdeel van de ‘release acceptance criteria’ de mogelijkheid tot productieve replicatie van de MVA-BN-vector vergeleken met de MVA-BN ouderstam en een replicatie-competente MVA stam (als positieve controle) in relevante humane cellijnen en CEF cellen. Zowel MVA-BN als de MVA-BN vector dienen productief te repliceren in CEF cellen, maar niet in humane cellen (output/input ratio  $<1$ ).

De aanvrager stelt dat er onder andere geen transgenen worden gebruikt die de replicatie-incompetent eigenschap van de vector in humane cellen beïnvloeden; het gastheerbereik en/of tropisme van de vector veranderen; de pathogeniteit of virulentie van de vector verhogen; of de kans op verspreiding doen toenemen.

Als onderdeel van de ‘release acceptance criteria’ tijdens de productie worden tevens met behulp van PCR (al dan niet gecombineerd met sequentieanalyse) verschillende controles uitgevoerd ter bevestiging van de afwezigheid van de selectiecassette, aanwezigheid en identiteit van het transgen (en juiste aantal kopieën), de expressie van het transgen en de genetische stabiliteit. De COGEM merkt op dat er geen volledige sequentieanalyse van het MVA-BN-vectorgenoom plaatsvindt, zoals in de generieke milieurisicobeoordeling als randvoorwaarde aangegeven is.

## **7. Conclusie en advies**

De COGEM is van oordeel dat de te gebruiken HAdV26-vectoren in de voorliggende brede aanvraag voldoen aan de criteria van de generieke milieurisicobeoordeling en de risico's voor mens en milieu bij gebruik van deze vectoren verwaarloosbaar klein zijn. Voor de MVA-BN-vectoren acht de COGEM het noodzakelijk dat de aanvrager bevestigt dat de vectoren gesequenced zullen worden ter bevestiging dat ze alleen de beoogde en gewenste sequenties bevatten. Onder dit voorbehoud, is de COGEM van oordeel

dat de risico's voor mens en milieu van MVA-BN-vectoren in de voorliggende aanvraag eveneens verwaarloosbaar klein zijn.

Samenvattend is de COGEM van oordeel dat de vergunningaanvraag onder de reikwijdte valt van de door de haar opgestelde generieke milieurisicobeoordelingen voor klinische studies met respectievelijk replicatie-deficiënte AdV-vectoren en MVA-vectoren (met het bovengenoemde voorbehoud) en dat derhalve de milieurisico's verwaarloosbaar klein zijn.

## Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (Bezocht: 22 maart 2021)
2. Wold WSM & Ison MG (2013). Adenoviruses. In: Fields virology, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
3. Rosen L *et al.* (1961). Four newly recognized adenoviruses. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107: 434-437
4. Kasel JA *et al.* (1962). Conjunctivitis and enteric infection with adenovirus types 26 and 27: responses to primary, secondary and reciprocal cross-challenges. Am. J. Hyg. 77: 265-282
5. Bergmans JEN *et al.* (2017). Omlaagschaling van werkzaamheden met replicatie-defectieve AAV- en adenovirale vectoren. COGEM report CGM 2017-04 [In Dutch]
6. Volz A & Sutter G (2017). Modified vaccinia virus Ankara: history, value in basic research, and current perspectives for vaccine development. Adv. Virus Res. 97: 187-243
7. Mayr A *et al.* (1978). The smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parenteral vaccination and behavior in organisms with a debilitated defense mechanism. Zentralbl. Bakteriologie. 167: 375-390
8. Werner GT *et al.* (1980). Studies on poxvirus infections in irradiated animals. Arch. Virol. 64: 247-256
9. Stittelaar KJ *et al.* (2001). Safety of modified vaccinia virus Ankara (MVA) in immune-suppressed macaques. Vaccine 19: 3700-3709
10. Mayr A *et al.* (1978). Vaccination against pox diseases under immunosuppressive conditions. Dev. Biol. Stand. 41: 225-34
11. McCurdy LH *et al.* (2004). Modified vaccinia virus Ankara: Potential as an alternative smallpox vaccine. Clin. Infect. Dis. 38: 1749-1753
12. Greenough TC *et al.* (2008). Safety and immunogenicity of recombinant poxvirus HIV-1 vaccines in young adults on highly active antiretroviral therapy. Vaccine 26: 6883-6893
13. Cosma A *et al.* (2007). Evaluation of modified vaccine virus Ankara as an alternative vaccine against smallpox in chronically HIV type 1-infected individuals undergoing HAART. AIDS Res. Hum. Retroviruses 23: 782-93
14. Harrop R *et al.* (2010). Cross-trial analysis of immunologic and clinical data resulting from phase I and II trials of MVA-5T4 (TroVax) in colorectal, renal, and prostate cancer patients. J. Immunother. 33: 999-1005
15. Oudard S *et al.* (2011). A phase II study of the cancer vaccine TG4010 alone and in combination with cytokines in patients with metastatic renal clear-cell carcinoma: clinical and immunological findings. Cancer Immunol. Immunother. 60: 261-271
16. European Medicines Agency. IMVANEX <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex> (bezocht: 15 februari 2021)



17. Sutter G & Moss B (1992). Nonreplicating vaccinia vector efficiently expresses recombinant genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10847-10851
18. Drexler I *et al.* (1998). Highly attenuated modified vaccinia virus Ankara replicates in baby hamster kidney cells, a potential host for virus propagation, but not in various human transformed and primary cells. *J. Gen. Virol.* 79: 347-52
19. Carroll MW & Moss B (1997). Host range and cytopathogenicity of the highly attenuated MVA strain of vaccinia virus: propagation and generation of recombinant viruses in a nonhuman mammalian cell line. *Virology* 238: 198-211
20. Sancho MC *et al.* (2002). The block in assembly of modified Vaccinia virus Ankara in HeLa cells reveals new insights into Vaccinia virus morphogenesis. *J. Virol.* 76: 8318-8334
21. COGEM (2018). Generiek advies inschaling replicatie-deficiënte adenovirale vectorsystemen. COGEM advies CGM/180316-01
22. COGEM (2019). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen (2019). COGEM advies CGM/190905-02
23. COGEM (2003). Classificatie geattenueerde pokkenvirus-stammen en aanvullende voorschriften. COGEM advies CGM/030519-06
24. COGEM (2003). Classificatie van geattenueerde pokkenvirusstammen. COGEM advies CGM/030922-04
25. COGEM (2002). Development of an angiogenic gene therapy product for coronary artery disease. COGEM advies CGM/020823-07
26. COGEM (2003). Gene-directed enzyme prodrug therapy. COGEM advies CGM/030804-01
27. COGEM (2006). Toediening van een adenovirale vector coderend voor interleukine-12 aan patiënten met prostaattumoren. COGEM advies CGM/060512-01
28. COGEM (2019). Advies klinische studie met gg-adenovirale vector (rAd-INF) bij patiënten met kwaadaardige pleurale mesothelioom. COGEM advies CGM/191017-03
29. COGEM (2003). MVA-HIV A vaccin klinische fase I studie (CGM/031211-02)
30. COGEM (2006). Fase I klinische studie met een genetisch gemodificeerd MVA virus gericht tegen HIV-B. (CGM/061012-01)
31. COGEM (2012). Klinische studie met genetisch gemodificeerd Modified vaccinia virus Ankara vaccin dat codeert voor het Hemagglutinine van Influenza A virus. COGEM advies CGM/120625-01
32. COGEM (2012). Aanvullende informatie klinische studie met gg-MVA-HA vaccin. COGEM advies CGM/120928-01
33. COGEM (2020). Klinische studie met gg-vaccin MVA-MERS-S\_DF1 ter bescherming tegen MERS-CoV. COGEM advies CGM/201019-01
34. European Medicines Agency (EMA). Zabdeno Ebola vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno> (bezoekt: 15 februari 2021)
35. European Medicines Agency (EMA). Mvabea Ebola vaccine. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea> (bezoekt: 15 februari 2021)
36. COGEM (2019). Application for the market authorisation of Ad26.ZEBOV a recombinant, replication-deficient Ebola vaccine. COGEM advies CGM/191212-02 [VERTROUWELIJK]
37. COGEM (2019). Application for the market authorisation of MVA-BN-Filo a recombinant, replication incompetent Ebola vaccine. COGEM advies CGM/191212-01 [VERTROUWELIJK]
38. COGEM (2020). Klinische studie met een adenovirale vector (Ad26COVS1) ter preventie van COVID-19. COGEM advies CGM/200710-02

39. COGEM (2021). Application for the market authorisation of AZD1222, a replication-deficient adenovirus vector-based vaccine against COVID-19. COGEM advise CGM/210108-02 [VERTROUWELIJK]
40. COGEM (2021). Application for the market authorisation of Ad26.COV2.S, a replication-deficient adenovirus vector-based vaccine against COVID-19. COGEM Advies CGM/210115-01[VERTROUWELIJK]
41. COGEM (2021). Generieke milieuristicobeoordeling van replicatie-deficiënte adenovirale vectoren in klinische studies. COGEM advies CGM/210324-02
42. COGEM (2021). Generieke milieuristicobeoordeling van klinische studies met MVA-vectoren. COGEM advies CGM/210324-01
43. Verheust C et al. (2012). Biosafety aspects of modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vectors used for gene therapy or vaccination. *Vaccine* 30: 2623-2632
44. Suter M *et al.* (2009). Modified vaccinia Ankara strains with identical coding sequences actually represent complex mixtures of viruses that determine the biological properties of each strain. *Vaccine* 27: 7442-7450