

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mr. drs. A.W.H. Bertram  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 01 juli 2026  
**KENMERK** CGM/260701-01  
**ONDERWERP** Advies Inschaling van werkzaamheden en pathogeniteitsklasse van gg-Fowlpox

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier IG 2600q1\_001 getiteld 'Risk assessment Fowlpox virus', ingediend door AVS Bio Netherlands B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd fowlpox virus (*Avipoxvirus fowlpox*) vaccinstam FPg en over de indeling van deze stam in een pathogeniteitsklasse.

Fowlpox virus kan alleen bepaalde vogelsoorten infecteren (kippen, kalkoenen en duiven) en veroorzaakt bij deze dieren pokken. De fowlpox virus vaccinstam FPg is een variant van een fowlpox virus die langdurig is gekweekt op kippencellen en is niet langer ziekmakend voor vogels.

De aanvrager wil screeningsexperimenten uitvoeren met genetisch gemodificeerde FPg-virusdeeltjes die onder andere een gen coderend voor een niet-schadelijke menselijke eiwit bevatten. Deze virusdeeltjes worden blootgesteld aan het kweekmedium van cellen van muizen die zijn geïmmuniseerd met een biologisch ingeperkt pokkenvirus (niet het fowlpox virus). De aanvrager vraagt om deze werkzaamheden te mogen uitvoeren op inperkingsniveau ML-I.

De COGEM is van oordeel dat de fowlpox virus vaccinstam FPg sterk verzwakt is ten opzichte van het wildtype fowlpox virus, een lange en veilige gebruiksgeschiedenis heeft en dat het niet-ziekmakende karakter van de stam is aangetoond. Daarom deelt ze *Avipoxvirus fowlpox* vaccinstam FPg in pathogeniteitsklasse 1 in. Op basis van deze indeling en de aard van de voorgenomen werkzaamheden stemt de COGEM in met uitvoering op inperkingsniveau ML-I en acht zij de risico's voor mens en milieu op dit niveau 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.

- Bureau ggo, Gentechnologie en Biologische Veiligheid, RIVM
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal

# Advies Inschaling van werkzaamheden met en pathogeniteitsclassificatie van fowlpox virus vaccinstam FP9

## COGEM-advies CGM/260701-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-)fowlpoxvirus (*Avipoxvirus fowlpox*) vaccinstam FP9. Het verzoek (IG 260041) is ingediend door AVS Bio Netherlands B.V. De aanvrager verzoekt om werkzaamheden met de gg-virusdeeltjes op inperkingsniveau ML-I uit te mogen voeren. De COGEM is gevraagd of zij hiermee kan instemmen. Daarnaast is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Avipoxvirus fowlpox* vaccinstam FP9.

### 2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling 'genetisch gemodificeerde organismen' (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie van een micro-organisme de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden de micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in *pathogeniteitsklasse 1*. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in *pathogeniteitsklasse 2* is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in *pathogeniteitsklasse 3* is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in *pathogeniteitsklasse 4* is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

### 3. Achtergrondinformatie Fowlpoxvirus

Fowlpox virus (*Avipoxvirus fowlpox*, FPV) behoort tot de familie *Poxviridae* (pokkenvirussen), subfamilie *Chordopoxvirinae*, en het genus *Avipoxvirus*.<sup>1</sup> Het genoom van pokkenvirussen bestaat uit één lineair dubbelstrengs DNA-molecuul van 300 kbp.<sup>1</sup> Pokkenvirussen repliceren in het cytoplasma van de geïnfecteerde gastheercel.<sup>2,3</sup>

Het gastheerbereik van FPV is zeer specifiek: alleen kippen, kalkoenen en duiven worden geïnfecteerd.<sup>2,4,5</sup> Infecties bij zoogdieren zijn tot op heden niet gerapporteerd.<sup>2,4</sup> Wel is aangetoond dat FPV kan repliceren in babyhamsterellen, zij het zonder productie van infectieuze virusdeeltjes.<sup>6,7</sup> Het fowlpox virus veroorzaakt pokken bij de hierboven genoemde vogelsoorten. De ziekte manifesteert zich in de vorm van laesies rond de kam, lellen en snavel, of in de vorm van ontstekingen aan de slijmvliezen van de mond-, neus- en keelholte.<sup>2</sup> Deze laatste vorm is vaak dodelijk. Overdracht van het virus vindt plaats via aerosolen of via beten van geleedpotigen (steekmuggen, mijten).<sup>2,4</sup> Transmissie van legkippen naar kalkoenen is beschreven in de literatuur.<sup>5</sup> Ter bestrijding van FPV bij kippen zijn verschillende vaccins beschikbaar, waaronder het vaccin Vectormune FP ILT.<sup>8</sup>

#### 3.1 Fowlpoxvirus vaccinstam FPg

De fowlpox virus vaccinstam FPg betreft een gezuiverd plaque-isolaat van een FPV-stam dat 438 keer is gepasseerd op kippenembryofibroblasten.<sup>9</sup> Van dit isolaat is beschreven dat het virus na deze passages geen pathogeniteit meer vertoonde; het veroorzaakte geen klinische verschijnselen na toediening aan 14 dagen oude kippen en het vertoonde een verminderde virulentie bij eendagskuikens.<sup>10</sup> Bij vergelijking van het genoom van de FPg-stam met de virulente FPV-stammen HP-1 en FPV-US bleek dat er 50 mutaties in het FPg-genoom ten opzichte van HP-1 zijn gevonden. Deze mutaties zijn voornamelijk deleties, maar ook inserties en substituties werden gedetecteerd.<sup>11</sup>

De FPg-stam wordt gebruikt als vector in de ontwikkeling van verschillende vaccins. Zo is een infectious bursal disease virus (IBDV; *Avibirnavirus gumboroense*) vaccin ontwikkeld dat gebaseerd is op de FPg-stam waarin het capside-eiwit VP2 van IBDV is ingebracht.<sup>12</sup> Daarnaast worden andere mogelijke recombinante vaccins op basis van de FPg-stam, met wisselend succes, onderzocht in pluimvee, onder andere voor een mogelijke toepassing bij aviaire influenza, maar ook in andere studies naar IBDV.<sup>13,14</sup> De FPg-stam wordt daarnaast onderzocht voor toepassing als virale vector bij de mens, bijvoorbeeld als (prime-boost) vaccin tegen malaria en tuberculose.<sup>15,16,17,18</sup>

### 4. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens screeningsexperimenten uit te voeren met gg-FPg-stam virusdeeltjes. Deze virusdeeltjes zullen door een derde partij worden vervaardigd. Daarbij worden het *gene of interest* (GOI), een *green fluorescent protein* (GFP)-marker en het neomycineresistentie-gen in het virale genoom van de Pg-stam ingebracht. De GOI-sequenties die zullen worden ingebracht betreffen niet-schadelijke humane genproducten.

Voor de screening zal een *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) worden toegepast, waarbij het gg-FP9 virus wordt blootgesteld aan het supernatant van cellen afkomstig van muizen die zijn geïmmuniseerd met een biologisch ingeperkt virus uit de familie *Poxviridae*, zijnde niet het fowlpoxvirus. Hierbij kan niet worden uitgesloten dat in het supernatant nog muizencellen aanwezig zijn. De aanvrager verzoekt om deze werkzaamheden te mogen uitvoeren op inperkingsniveau ML-I.

## 5. Eerder COGEM-advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over de pathogeniteitsklasse van de fowlpox virus vaccinstam FP9. Wel heeft de COGEM in 2001 geadviseerd over werkzaamheden met een recombinant fowlpox virus FP9.<sup>19</sup> Dit betrof een recombinante FP9-stam die antigeen 85A van *Mycobacterium tuberculosis* tot expressie brengt. De COGEM adviseerde werkzaamheden met bloedmonsters van met FP9-Ag85A gevaccineerde dieren op inperkingsniveau C-I uit te voeren, corresponderend met ML-II onder de huidige versie van de Regeling ggo.

De COGEM heeft het fowlpox virus en de FPV-vaccinstam 'TROVAC' als strikt dierpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklassen 2 en 1, respectievelijk.<sup>20</sup> Daarnaast heeft de COGEM in 2013 tweemaal geadviseerd over een klinische studie met PROSTVAC-F, een gg-fowlpox virus.<sup>21,22</sup> De TBC-FPV-vaccinstam, waaruit PROSTVAC-F is geconstrueerd, is een 'plaque'-isolaat van de vaccinstam POXVAC-TC. In PROSTVAC-F zijn sequenties van menselijke genen ingebouwd, die na vaccinatie tot expressie komen en het immuunsysteem ertoe aanzetten prostaattumorcellen te elimineren. De COGEM oordeelde positief over deze klinische studie, mits werd voldaan aan een aantal aanvullende voorschriften.

## 6. Classificatie andere beoordelende instanties

In de 'Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe' (TRBA) van de 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA), die zich voor de risicobeoordeling richt op veiligheid voor medewerkers, is het fowlpox virus ingedeeld in risicogroep 1.<sup>23</sup> In de classificatielijst van de Zwitserse 'Bundesamt für Umwelt' (BAFU) is het fowlpox virus opgenomen in risicogroep 2.<sup>24</sup> De Belgische biologische veiligheidsinstantie 'Belgian Biosafety Server' heeft het fowlpox virus ingedeeld in risicogroep 2.<sup>25</sup> De Canadese 'Public Health Agency' heeft fowlpox virus in risicogroep 1 ingedeeld voor mensen, en in risicogroep 2 voor dieren.<sup>26</sup> Geen van de bovengenoemde instanties heeft de fowlpox virus vaccinstam FP9 geclassificeerd.

Een inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

## 7. Overweging

### 7.1 Pathogeniteit fowlpoxvirus vaccinstam FP9

Het genoom van de FP9-stam is volledig gesequenced, waarbij modificaties in het genoom zijn vastgesteld in vergelijking met de sequentie van wildtype FPV-stammen.<sup>11</sup> De FP9-stam kan niet repliceren in zoogdiercellen en in tegenstelling tot het wildtype fowlpox virus veroorzaakt de FP9-stam geen klinische verschijnselen bij kippen.<sup>10</sup> Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er geen gevallen van ziekte door de FP9-stam bij mensen of dieren. Daarnaast zijn er zoals hierboven beschreven

verschillende klinische trials uitgevoerd met vaccins op basis van de FPg-stam; daaruit zijn geen gevallen van ziekte bij de mens door de FPg-stam bekend.

## 7.2 Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens een ELISA uit te voeren waarbij de gg-FPg-virusdeltjes worden blootgesteld aan supernatant van cellen afkomstig van muizen die zijn geïmmuniseerd met een biologisch ingeperkt virus uit de familie *Poxviridae*, zijnde niet het fowlpox virus. Het immunisatievirus is ingeschaald op inperkingsniveau ML-I. Omdat het immunisatievirus biologisch is ingeperkt, acht de COGEM het niet aannemelijk dat dit virus aanwezig is in het supernatant waarin de uit deze muizen geïsoleerde cellen zijn gekweekt.

De aanvrager kan niet uitsluiten dat er nog muizencellen aanwezig zijn in het supernatant, daarom is het mogelijk dat deze cellen in aanraking komen met de gg-FPg-virusdeeltjes. De FPg-stam kan echter geen zoogdiercellen infecteren, zodat replicatie in de muizencellen niet aannemelijk is. De muizencellen kunnen wel het immunisatievirus bevatten, maar omdat het gg-FPg-virus niet in deze muizencellen kan repliceren, is de COGEM van oordeel dat er geen recombinitie op kan treden tussen de virussen.

## 8. Conclusie en advies

Alles in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat de fowlpox virus vaccinstam FPg sterk geattenuëerd is ten opzichte van het wildtype fowlpox virus, een lange historie van veilig gebruik kent en dat het niet-virulente karakter van de FPg-stam is aangetoond. Daarom is de COGEM van oordeel dat *Avipoxvirus fowlpox* vaccinstam FPg (fowlpox virus FPg) ingedeeld kan worden in pathogeniteitsklasse 1.

Gelet op de pathogeniteitsklasse van de FPg-stam en de aard van de voorgenomen werkzaamheden kan de COGEM instemmen met uitvoering op inperkingsniveau ML-I. De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu op dit inperkingsniveau verwaarloosbaar klein zijn.

## Referenties

1. Skinner MA et al. (2012). The Double Stranded DNA Viruses, family Poxviridae. In: Virus Taxonomy, Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. Edited by King AMQ et al. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 291-309
2. Esposito JJ & Fenner F (2001). Poxviruses. In: Fields Virology, volume 2, fourth edition. Eds Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2885-2921
3. Moss B (2001). Poxviridae: The viruses and their replication. In: Fields Virology, volume 2, fourth edition. Eds Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2849-2884
4. Weli SC & Tryland M (2011). Avipoxviruses: infection biology and their use as vaccine vectors. *Virology J.* 8: 49
5. Hess C et al. (2011). Outbreak of cutaneous form of poxvirus on a commercial turkey farm caused by the species fowlpox. *Avian Dis.* 55: 714-718
6. Weli SC et al. (2004). Morphogenesis of fowlpox virus in a baby hamster kidney cell line. *Med Electron Microsc.* 37: 225-235
7. Weli SC et al. (2005). Avipoxvirus multiplication in a mammalian cell line. *Virus Research* 109: 39-49
8. Veterinary Medicines Information website (2020). Vectormune FP ILT (--) - Lyophilisate and solvent for suspension for injection. <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/en/600000003946#product-details> (bezocht: 23 juni 2026)
9. Skinner MA et al. (2005). Fowlpox virus as a recombinant vaccine vector for use in mammals and poultry. *Expert Rev Vaccines.* 4: 63-76

10. Mayr A & Malicki K (1966). Attenuation of virulent fowlpox virus in tissue culture and characteristics of the attenuated virus. *Zentbl. Vetmed. Reihe B* 13: 1-13 [in het Duits]
11. Laidlaw SM et al. (2004). Comparison of the genome sequence of FP9, an attenuated, tissue culture-adapted European strain of Fowlpox virus, with those of virulent American and European viruses. *J. Gen. Virol.* 85: 305-322
12. Shaw I & Davison TF (2000). Protection from IBDV-induced bursal damage by a recombinant fowlpox vaccine, fpIBD1, is dependent on the titre of challenge virus and chicken genotype. *Vaccine.* 18: 3230-3241
13. Eldaghayes I et al. (2023). Efficacy of fowlpox virus vector vaccine expressing VP2 and chicken interleukin-18 in the protection against infectious bursal disease virus. *Vaccines* 11: 1716
14. Majid NN et al. (2020). Negligible effect of chicken cytokine IL-12 integration into recombinant fowlpox viruses expressing avian influenza virus neuraminidase N1 on host cellular immune responses. *J Gen Virol.* 101: 772-777
15. Bejon Pet al. (2006). Safety profile of the viral vectors of attenuated fowlpox strain FP9 and modified vaccinia virus ankara recombinant for either of 2 preerythrocytic malaria antigens, ME-TRAP or the circumsporozoite protein, in children and adults in Kenya. *Clin. Infect. Dis.* 42: 1102-1110
16. Rowland R et al. (2013). Safety and immunogenicity of an FP9-vectored candidate tuberculosis vaccine (FP85A), alone and with candidate vaccine MVA85A in BCG-vaccinated healthy adults: a phase I clinical trial. *Hum. Vaccin. Immunother.* 9: 50-62
17. Gilbert SC et al. (2006). Synergistic DNA-MVA prime-boost vaccination regimes for malaria and tuberculosis. *Vaccine* 24: 4554-4561
18. Webster DP et al. (2005). Enhanced T cell-mediated protection against malaria in human challenges by using the recombinant poxviruses FP9 and modified vaccinia virus Ankara. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102: 4836-4841
19. COGEM (2001). Gebruik van recombinant vaccinia virus, parasitaire antigenen tot expressie brengend, ter analyse van het vaccin potentieel van deze antigenen. COGEM-advies CGM/011029-02
20. COGEM (2026). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van DNA- en RNA-virussen (2026). COGEM-advies CGM/260225-03
21. COGEM (2013) Fase 3 studie met een recombinant Vaccinia virus- en Fowlpox virus-vaccin bij patiënten met prostaatkanker. COGEM-advies CGM/130617-01
22. COGEM (2013). Aanvullende informatie over klinische studie met een recombinant Vaccinia virus- en Fowlpox virus-vaccin bij patiënten met prostaatkanker. COGEM-advies CGM/130926-01
23. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA, 2024). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html> (bezocht: 19 juni 2026)
24. Bundesamt für Umwelt (BAFU 2015). <https://www.ecogen.admin.ch/public/#/organisms> (bezocht: 19 juni 2026)
25. Belgian Biosafety Server (2008). <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organismsbased-their-biological-risks> (bezocht: 19 juni 2026)
26. Public Health Agency of Canada. ePATHogen - Risk Group Database. <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezocht: 19 juni 2026)