



BN ImmunoTherapeutics, Inc.
(2425 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043, États-Unis)

INFORMATION POUR LE PUBLIC

BNIT-PRV-301 : Essai randomisé en double aveugle de phase III portant sur l'efficacité du PROSTVAC-V/F ± GM-CSF chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatique ou présentant des symptômes minimes

Numéro européen de déclaration
B/BE/11/BVW2

TABLE DES MATIÈRES :

1. CADRE RÉGLEMENTAIRE ET PROCÉDURE D'AUTORISATION.....	3
2. DESCRIPTION DU MICRO-ORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ (MGM)	3
3. TYPE ET OBJECTIF DE L'ESSAI ENVISAGÉ.....	3
4. ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT	4
5. BÉNÉFICES POTENTIELS DE LA DISSÉMINATION PRÉVUE	4
6. ÉVALUATION DES RISQUES POTENTIELS POUR LA SANTÉ HUMAINE ET L'ENVIRONNEMENT	5
7. RESPONSABILITÉS DU DÉCLARANT	10
8. INSPECTION PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES	10
9. RAPPORT D'ACTIVITÉ	10
10. RÉFÉRENCES	11
11. GLOSSAIRE.....	13
12. CONTACT	14

1. CADRE RÉGLEMENTAIRE ET PROCÉDURE D'AUTORISATION

Pour obtenir l'autorisation nécessaire du ministre compétent, l'entreprise BN ImmunoTherapeutics, Inc a présenté un dossier de candidature aux autorités compétentes. Sur la base de l'avis du Conseil Consultatif de Biosécurité, le ministre compétent pourrait accorder l'autorisation à l'entreprise BN ImmunoTherapeutics, Inc de mener des expériences avec le vaccin recombinant PROSTVAC-V/F, comme mentionné dans le dossier de candidature B/BE/11/BVW2.

La dissémination aura lieu à Bruxelles et Roeselare suite aux essais cliniques menés chez les

- Dr. Thierry Gil, Institut Jules Bordet, Rue Héger Bordet 1, 1000 Bruxelles, Belgique
 - Dr. Filip Van Aelst, Heilig Hart Roeselare, Wilgenstraat 2, 8800 Roeselare, Belgique
- Elle devrait commencer en juin 2012 et se terminer avant janvier 2015.

2. DESCRIPTION DU MICRO-ORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ (MGM)

Le PROSTVAC-V/F est un vaccin expérimental viral, vivant et atténué, basé sur vecteurs, comprenant deux vecteurs viraux à utiliser ensemble dans un schéma de vaccination « prime-boost » : (1) PROSTVAC-V : Virus recombinant de la vaccine qui contient un gène modifié codant l'antigène humain spécifique de la prostate (ASP) et des gènes codant trois molécules humaines immunologiques de costimulation : B7.1, molécule d'adhésion intracellulaire 1 (ICAM-1), et antigène 3 associé aux fonctions des leucocytes (LFA-3) (ou TRIad of COstimulatory Molecules, TRICOM™), et (2) PROSTVAC-F : Virus recombinant de la variole aviaire qui co-exprime les mêmes quatre gènes humains que le PROSTVAC-V.

PROSTVAC-V : Genre : Orthovirus pox
Espèce : Vaccine

PROSTVAC-F : Genre : Virus avipox
Espèce : Variole aviaire

3. TYPE ET OBJECTIF DE L'ESSAI ENVISAGÉ

L'objectif de la recherche proposée consiste à confirmer l'innocuité et l'efficacité du PROSTVAC-V/F pour traiter des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique et asymptomatique ou peu symptomatique, dans un essai clinique

de phase 3 (BNIT-PRV-301). L'essai clinique sera mené dans les pays suivants : Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Chili, République tchèque, Danemark, Estonie, France, Allemagne, Islande, Israël, Lituanie, Mexique, Pays-Bas, Panama, Puerto Rico, Pologne, Russie, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et États-Unis.

L'étude recrutera 1 200 sujets dans le monde et sera menée dans des établissements de santé standards où des thérapies oncologiques sont communément administrées. En Belgique, l'étude se déroulera dans 2 sites cliniques :

- Dr. Thierry Gil, Institut Jules Bordet, Rue Héger Bordet 1, 1000 Bruxelles, Belgique
 - Dr. Filip Van Aelst, Heilig Hart Roeselare, Wilgenstraat 2, 8800 Roeselare, Belgique
- Il est prévu de recruter environ 18 sujets dans ces sites.

4. ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Études non-cliniques sur le PROSTVAC-V/F

Le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F, et les vaccins poxviraux qui y sont apparentés, ont été testés sur des modèles de souris, de lapins et de primates non-humains, ainsi qu'au cours de nombreuses expériences *in vitro*. Aucun changement biologique significatif ni signe d'effets toxicologiques indésirables n'ont été relevés au cours des études d'innocuité aussi bien chez les rongeurs que chez les primates non-humains.

Études cliniques sur le PROSTVAC-V/F

Le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F ont été évalués lors de huit essais cliniques aux États-Unis. Ces agents ont été administrés à plus de 300 hommes. Aucun signe de transmission par contact n'a été observé dans les essais cliniques. Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions locales au site d'injection.

5. BÉNÉFICES POTENTIELS DE LA DISSÉMINATION PRÉVUE

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité due au cancer chez les hommes aux États-Unis. Selon la Société Américaine contre le Cancer, chaque année environ 200 000 nouveaux cas de cancer de la prostate sont diagnostiqués et 28 000 décès surviennent suite à cette maladie aux États-Unis (Jemal 2009).

Le but de la vaccination avec PROSTVAC est d'induire une réponse immunitaire à l'ASP et aux autres antigènes spécifiques de la prostate et de la tumeur. Cette réponse peut s'avérer bénéfique sur le long terme en matière de survie globale, comme cela a été observé au cours de l'essai de phase 2. Actuellement, cependant, on ne sait pas si le PROSTVAC offrira ce bénéfice aux patients participant à l'essai de phase 3 tant que l'étude n'est pas terminée et les données analysées. Les bénéfices de la participation à cet essai peuvent potentiellement inclure la stimulation (ou l'acquisition) d'une immunité protectrice contre la variole et la variole du singe. Les patients seront sous surveillance médicale constante pendant toute la durée de l'étude. Les informations que l'on retirera de

cet essai sur le traitement du cancer de la prostate pourraient être bénéfiques pour les autres patients atteints de cette maladie.

6. ÉVALUATION DES RISQUES POTENTIELS POUR LA SANTÉ HUMAINE ET L'ENVIRONNEMENT

Risques potentiels pour la santé humaine

Le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F ne démontrent pas de changements phénotypiques connus (par ex. des modifications de la virulence ou des facilités de développement) qui accroîtraient le risque pour l'environnement relativement à leurs virus pox apparentés non recombinants, dérivés de vaccins autorisés. Ainsi, les transgènes humains ajoutés n'ont pas fondamentalement modifié les propriétés inhérentes des virus. De plus, l'analyse d'excrétion, de transmission et de persistance virales dans l'environnement, ainsi que d'autres événements potentiels, indiquent que le risque d'impact significatif du PROSTVAC-V/F sur l'environnement est faible.

Les études d'excrétion virale du vaccin de la variole indiquent que le virus non-recombinant de la vaccine est excrété de façon transitoire à partir du site de vaccination et rarement à partir d'autres sites (*Cooney, 1991 ; Cummings, 2008 ; Friedman, 1962 ; Frey, 2002 ; Kim, 2005 ; Klote, 2005 ; Koplan, 1975*). Des études cliniques sur les virus recombinants de la vaccine, dont le PROSTVAC-V, n'ont identifié des excrétions virales que sur le site de la vaccination (*Arlen, 2007 ; Brysiowicz, 1996 ; Cooney, 1991 ; Graham, 1992 ; Mukherjee, 2000 ; Scholl, 2000 ; Scholl, 2003*). La vaccination sous-cutanée au moyen du virus de la vaccine occasionne une excrétion virale réduite comparativement à la vaccination par scarification (*Roberts, 1932 ; Henderson, 1939 ; Cherry, 1977 ; Connor, 1977*). L'application d'un pansement permet de contenir le virus sur le site de la vaccination, minimisant davantage les risques de dissémination dans l'environnement (*Talbot, 2006*).

La transmission par contact du vaccin de la variole basé sur la vaccine est rare (*Neff, 2002 ; CDC, 2004*). Aucune transmission secondaire par contact de virus pox recombinants, dont le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F, n'a été relevée chez l'homme. Cependant, le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F sont des virus vivants et, en tant que tels, restent potentiellement transmissibles. Par conséquent, le personnel soignant entrant en contact direct avec les pansements contaminés et autre matériel infecté utilisé par les participants aux études cliniques doit se soumettre aux mesures d'hygiène appropriées et peut se faire administrer le vaccin de la vaccine. De plus, les critères d'exclusion de l'étude excluent les sujets qui sont en contact rapproché ou familial avec des individus à risque par rapport au virus de la vaccine. L'application de mesures d'hygiène appropriées, telles que couvrir le site de vaccination et se laver les mains après contact avec le site de vaccination, permettront d'éviter la transmission.

Le virus de la variole aviaire n'est pas répliqué dans les cellules humaines (*Somogyi, 1993*). Par conséquent, l'excrétion virale chez l'homme est limitée et semble confinée au

site de vaccination. Ces agents ne sont pas connus pour causer des maladies chez les adultes, et représentent un risque potentiel minimal pour le personnel et l'environnement dans des conditions normales d'utilisation. Ils peuvent être manipulés sans danger en laboratoire au moyen des techniques généralement acceptées pour du matériel non pathogène.

Les virus pox ne peuvent pas se propager en dehors d'un organisme hôte permissif. Chez un hôte permissif, les infections au virus pox sont passagères et peuvent durer jusqu'à quelques semaines (*Fenner, 1988*). Les virus pox ne s'intègrent pas au génome de la cellule infectée.

Les virus de la vaccine et de la variole aviaire sont stables quand ils sont conservés sous forme congelée ou lyophilisée dans des conditions rigoureusement contrôlées (*Fenner, 1988*). Dans des conditions environnementales normales, ces virus perdent leur viabilité en quelques jours ou semaines (*Essbauer, 2007 ; Mahnel, 1987 ; Mahl, 1975 ; McDevitt, 2007 ; Newman, 2003 ; Pastoret, 1996 ; Sidwell, 1966*). De plus, les virus pox sont facilement rendus inactifs par certains désinfectants et agents de nettoyage (*Erterpi, 2009*).

Les virus recombinants de la vaccine et de la variole aviaire sont actuellement disponibles sur le marché et largement distribués dans l'environnement sous forme de vaccins vétérinaires (*Meeusen, 2007*). On n'a rapporté aucun problème environnemental associé à l'utilisation de ces vaccins recombinants.

Risques potentiels liés à l'expression des inserts

Le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F sont des virus recombinants de la vaccine et de la variole aviaire, respectivement, dont chacun co-exprime un gène codant l'antigène humain spécifique de la prostate (ASP) et des gènes codant trois molécules humaines immunologiques de costimulation : B7.1, molécule d'adhésion intracellulaire 1 (ICAM-1), et antigène 3 associé aux fonctions des leucocytes (LFA-3) (désigné TRIad of COstimulatory Molecules, ou TRICOM™). Chez plus de 300 patients traités avec ce produit, aucun événement indésirable lié à l'expression d'un des inserts du TRICOM n'a été observé. Par ailleurs, étant donné que les sujets participants à l'essai proposé sont tous des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC), tous ont subi une prostatectomie à un stade antérieur de la maladie, éliminant ainsi tout risque de réponse auto-immune liée à l'expression de l'ASP.

De plus, plusieurs études d'immunotoxicité à dose unique ou répétée chez le rongeur et chez le singe Rhésus ont été menées dans des conditions de BPL afin d'évaluer l'innocuité d'une réponse auto-immune aux antigènes autologues, dans un contexte de costimulation. On n'a observé aucun effet auto-immun ou immunotoxique lié au traitement dans les études menées chez le rongeur avec les vaccins apparentés qui incorporaient des analogues murins des trois molécules de costimulation dans TRICOM. Par ailleurs, les études menées chez les singes Rhésus utilisant des vaccins apparentés incorporant le

TRICOM humain n'ont révélé aucun événement indésirable biologiquement significatif lié au vaccin en ce qui concerne les observations cliniques, le poids corporel, l'hématologie, la chimie clinique ou la pathologie macroscopique.

Risques potentiels pour l'environnement

Le PROSTVAC-V/F sera administré dans un environnement clinique contrôlé de manière appropriée, par injection sous-cutanée. Le site de vaccination du PROSTVAC-V ou du placebo sera recouvert d'un pansement stérile non adhésif. Pour le vaccin PROSTVAC-F ou le placebo, le site de l'injection sera recouvert d'un pansement adhésif.

Les voies par lesquelles le produit peut potentiellement pénétrer l'environnement sont les suivantes :

- l'excrétion du virus par des patients de l'étude qui ont reçu le vaccin ;
- l'élimination inappropriée ou accidentelle du produit dans les égouts ;
- la rupture de l'intégrité du contenant pendant le transport et le stockage ;
- l'exposition accidentelle au vaccin du personnel impliqué dans la préparation et l'administration du vaccin sur site ou la manipulation pendant le transport.

Une analyse de ces voies potentielles d'exposition est décrite dans les sections ci-dessous, y compris les mesures appropriées en place pendant le déroulement de l'étude afin de diminuer la possibilité d'exposition environnementale et les impacts négatifs en cas d'exposition environnementale.

Le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F sont des vaccins vivants et requièrent une cellule hôte pour se reproduire. Ils ne peuvent rester viables qu'à la suite d'une infection et d'une prolifération dans un organisme hôte approprié.

PROSTVAC-V

Le virus de la vaccine n'a pas d'habitat naturel connu et ses origines dans la nature et en tant que vaccin sont inconnues. Ainsi, malgré l'utilisation intensive du vaccin de la variole à travers le monde, une fuite du vaccin dans l'environnement semble être tout au plus un événement rare.

Stabilité dans l'environnement

Le virus de la vaccine est relativement stable quand il est conservé à basse température. Les virus pox ont la capacité de survivre pendant de longues périodes dans un matériel sec tel que des croûtes détachées provenant de la vaccination. Ils sont également relativement stables quand ils sont stockés congelés ou lyophilisés dans des conditions rigoureusement contrôlées. Cependant, la stabilité diminue de manière significative à mesure que la température augmente. Dans des conditions environnementales normales,

on s'attend à ce que le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F perdent de leur viabilité en quelques jours ou semaines.

Excrétion virale

Une dissémination du PROSTVAC-V dans l'environnement en conséquence d'une excrétion après immunisation des sujets de l'étude est peu probable. Bien que le PROSTVAC-V soit un virus de la vaccine répliquant, il est administré par voie sous-cutanée. La formation de lésions sur le site de la vaccination est considérée comme une forme indirecte d'excrétion virale (Rotz, 2001 ; Lane, 2003). Par conséquent, on s'attend à ce que l'absence de formation de lésion après administration du PROSTVAC-V reflète un niveau significativement réduit d'excrétion, comparativement à la vaccination par scarification. L'application d'un pansement et de soins appropriés sur le site de vaccination devraient minimiser la probabilité d'excrétion virale après administration sous-cutanée du PROSTVAC-V.

PROSTVAC-V

Le virus de la vaccine n'a pas d'habitat naturel connu et ses origines dans la nature et en tant que vaccin sont inconnues. Ainsi, malgré l'utilisation intensive du vaccin de la variole à travers le monde, une fuite du vaccin dans l'environnement semble être au mieux un événement rare.

Stabilité dans l'environnement

Le virus de la vaccine est relativement stable quand il est conservé à basse température. Les virus pox ont la capacité de survivre pendant de longues périodes dans un matériel sec tel que des croûtes détachées provenant de la vaccination. Ils sont également relativement stables quand ils sont stockés congelés ou lyophilisés dans des conditions rigoureusement contrôlées. Cependant, la stabilité diminue de manière significative à mesure que la température augmente. Dans des conditions environnementales normales, on s'attend à ce que le PROSTVAC-V et le PROSTVAC-F perdent de leur viabilité en quelques jours ou semaines.

Excrétion virale

Une dissémination du PROSTVAC-V dans l'environnement en conséquence d'une excrétion après immunisation des sujets de l'étude est peu probable. Bien que le PROSTVAC-V soit un virus de la vaccine se répliquant, il est administré par voie sous-cutanée. La formation de lésions sur le site de la vaccination est considérée comme une mesure indirecte d'excrétion virale (Rotz, 2001 ; Lane, 2003). Par conséquent, on s'attend à ce que l'absence de formation de lésion après administration du PROSTVAC-V reflète un niveau significativement réduit d'excrétion, comparativement à la vaccination par

scarification. L'application d'un pansement et de soins appropriés sur le site de vaccination devraient minimiser la probabilité d'excrétion virale après administration sous-cutanée du PROSTVAC-V.

PROSTVAC-F

Les virus avipox sont présents dans le monde entier et provoquent des maladies chez de nombreuses espèces d'oiseaux domestiques, de compagnie et sauvages. La transmission du virus peut se produire par pénétration cutanée ou, plus communément, par l'intermédiaire de piqûres d'insectes, tels que les moustiques et les acariens. La dispersion de particules dans l'air par des oiseaux infectés ou l'ingestion de nourriture ou d'eau contaminées ont également été impliqués en tant que source de transmission. Ces virus ont des hôtes très spécifiques.

Stabilité dans l'environnement

Il y a peu de publications d'études sur la persistance des virus avipox dans l'environnement. Cependant, ni la persistance dans l'environnement ni d'autres problèmes environnementaux n'ont été signalés comme liés à l'utilisation de produits autorisés basés sur le virus recombinant de la variole aviaire.

Destruction du matériel contenant les MGM

Tous les vaccins de l'étude non utilisés seront renvoyés au dépôt de stockage central de BNIT au Royaume-Uni ou bien détruits sur le site de l'étude avec l'autorisation de BNIT. Tous les déchets biomédicaux générés pendant la durée de l'étude seront rassemblés dans des conteneurs pour déchets biologiques dangereux et détruits sur le site de l'étude conformément aux procédures du site. Dans l'éventualité où du PROSTVAC-V et du PROSTVAC-F venaient à se disséminer ou se répandre, on procédera à une décontamination en utilisant des produits nettoyants à base de détergent ou une solution d'eau de Javel à 10 %.

Formation requise

Tous les professionnels de la santé participant à l'étude seront qualifiés par diplômes, formation et expérience pour assumer la responsabilité de mener à bien l'essai. Les sites cliniques seront évalués rigoureusement pour s'assurer que les établissements sont suffisamment équipés pour stocker et administrer le vaccin, et qu'ils possèdent les équipements appropriés pour collecter et stocker les échantillons biologiques humains. De plus, tout le personnel du site impliqué dans la manipulation ou l'administration du vaccin à l'étude sera formé en conséquence.

Situations d'urgence

Des procédures sont en place pour éviter et/ou minimiser la propagation du PROSTVAC-V et du PROSTVAC-F par un confinement contrôlé durant le transport et sur les sites cliniques.

Si le contenu du flacon du vaccin venait à se répandre accidentellement et se retrouvait en contact avec du matériel de transport, de la peau exposée, des vêtements ou des surfaces du laboratoire, des précautions de sécurité standards seraient appliquées. Le matériel contaminé sera placé dans des sacs spécifiques pour matières contaminées et éliminé en tant que déchet dangereux. Les surfaces en contact avec la vaccine seront nettoyées minutieusement à l'aide d'un désinfectant approprié. Les sites de contact avec la peau seront nettoyés avec des détergents standard conçus pour le lavage des mains.

Une transmission accidentelle du virus de la vaccine à un membre du personnel de la clinique ou un membre de la famille ou un ami du patient sera rapportée.

La présente déclaration porte sur une dissémination volontaire de MGM dans un but expérimental. De ce fait, l'utilisation de ce matériel dans tout autre but est interdite.

7. RESPONSABILITÉS DU DÉCLARANT

L'autorisation qui pourrait être octroyée au déclarant par le ministre compétent stipule que le déclarant prend l'entière responsabilité civile quant aux dommages qui pourraient être causés par la dissémination volontaire à la santé humaine, animale ou à l'environnement.

8. INSPECTION PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES

Des inspecteurs sont chargés d'inspecter les essais pour vérifier le respect des conditions spécifiées dans l'autorisation et pour enquêter sur les violations éventuelles de cette autorisation. Si une mauvaise gestion ou une fraude est identifiée, des sanctions spécifiques seront appliqués.

9. RAPPORT D'ACTIVITÉ

À la fin de l'essai, un rapport d'activité élaboré par le déclarant devra être remis à l'autorité compétente. Ce rapport d'activité devra inclure au moins les informations suivantes :

- le lieu et la période de la dissémination ;
- la nature précise des MGM réellement disséminés ;
- le ou les objectifs de l'essai ;
- les mesures prises pour éviter la dissémination indésirable de matériel transgénique ;
- le cas échéant, les mesures prises pour protéger le sujet pendant l'administration du produit à l'étude contenant des MGM ;
- le cas échéant, les mesures prises pour protéger les proches des patients traités ;
- les mesures prises pour protéger les personnes chargées de manipuler le médicament contenant les MGM ;

- la méthode utilisée pour détruire le matériel inutilisé ou contaminé ;
- les résultats obtenus pendant l'essai.

10. RÉFÉRENCES

1. Arlen PM, Skarupa L, Pazdur M, et al. Clinical safety of a viral vector based prostate cancer vaccine strategy. *J Urol*. 2007 Oct;178:1515-1520.
2. Borysiewicz, LK, Fiander A, Nimako M, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996;347(9014): 1523-7.
3. Centers for Disease Control. Secondary and tertiary transfer of vaccinia virus among U.S. military personnel--United States and worldwide, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004 53(5): 103-5.
4. Cherry, JD, Connor JD, McIntosh K, et al. Clinical and serologic study of four smallpox vaccines comparing variations of dose and route of administration. Standard percutaneous revaccination of children who receive primary subcutaneous vaccination. *J Infect Dis* 1977;135(1): 176-82.
5. Connor JD, McIntosh K, Cherry JD, et al. Primary subcutaneous vaccination. *J inf dis*.1977;135(1): 167-175.
6. Cooney, EL, Collier AC, Greenberg PD, et al. Safety of and immunological response to a recombinant vaccinia virus vaccine expressing HIV envelope glycoprotein. *Lancet* 1991;337(8741): 567-72.
7. Cummings, JF, Polhemus ME, Hawkes C, et al. Persistence of vaccinia at the site of smallpox vaccination. *Clin Infect Dis* 2008;46(1): 101-2.
8. Essbauer, S., H. Meyer, Porsch-Ozcürümez M, et al. Long-lasting stability of vaccinia virus (orthopoxvirus) in food and environmental samples. *Zoonoses Public Health* 2007;54(3-4): 118-24.
9. Eterpi, M., G. McDonnell, Thomas V, et al. Disinfection efficacy against parvoviruses compared with reference viruses. *J Hosp Infect* 2009;73(1): 64-70.
10. Fenner, FD, Henderson A, et al. Smallpox and Its Eradication. Genève, Suisse, Organisation mondiale de la Santé 1988.
11. Frey, SE, Couch RB, Tacket CO, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;346(17): 1265-74.

12. Friedman, R. M., Barons, Buckler CE, *et al.* The role of antibody, delayed hypersensitivity, and interferon production in recovery of guinea pigs from primary infection with vaccinia virus. *J Exp Med* 1962;116: 347-56.
13. Graham, BS, Belshe RB, Clements ML, *et al.* Vaccination of vaccinia-naive adults with human immunodeficiency virus type 1 gp160 recombinant vaccinia virus in a blinded, controlled, randomized clinical trial. The AIDS Vaccine Clinical Trials Network. *J Infect Dis* 1992;166(2): 244-52.
14. Henderson RG. and McClean D. The immunity following intracutaneous and subcutaneous vaccination with elementary body suspensions of vaccinia. *J Hyg (Lond)* 1939;39(6): 680-95.
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:225-249.
16. Kim, SH., Yeo SG, Yang HC, *et al.* Clinical responses to smallpox vaccine in vaccinia-naive and previously vaccinated populations: undiluted and diluted Lancy-Vaxina vaccine in a single-blind, randomized, prospective trial. *J Infect Dis* 2005;192(6): 1066-70.
17. Klote, MM, Ludwig GV, Ulrich MP, *et al.* Absence of oropharyngeal vaccinia virus after vaccinia (smallpox) vaccination. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(6): 682-5.
18. Koplan, JP. and Marton KI. Smallpox vaccination revisited. Some observations on the biology of vaccinia. *Am J Trop Med Hyg* 1975;24(4): 656-63.
19. Lane, JM. And Fulginiti VA. Transmission of vaccinia virus and rationale for measures for prevention. *Clin Infect Dis* 2003;37(2): 281-4.
20. Mahl, MC. and Sadler C. Virus survival on inanimate surfaces. *Can J Microbiol* 1975;21(6): 819-23.
21. Mahnel, HK. Ottis K, Herlyn M, *et al.* [Stability in drinking and surface water of nine virus species from different genera (author's transl)]. *Zentralbl Bakteriolog Orig B* 1987;164(1-2): 64-84.
22. McDevitt, JJ, Lai KM, Rudnick SN, *et al.* Characterization of UVC light sensitivity of vaccinia virus. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(18): 5760-6.
23. Meeusen EN, Walker J, Peters A, *et al.* Current status of veterinary vaccines. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jul;20(3):489-510.

24. Mukherjee, ST, Haenel T, Himbeck R, *et al.* Replication-restricted vaccinia as a cytokine gene therapy vector in cancer: persistent transgene expression despite antibody generation. *Cancer Gene Ther* 2000;7(5): 663-70.
25. Neff JM, Lane JM, Fulginiti VA, *et al.* Contact vaccinia – transmission of vaccinia from smallpox vaccination. *JAMA*. 2002;288(15):1901-1905.
26. Newman FK, Frey SE, Blevins TP, *et al.* Stability of undiluted and diluted vaccinia-virus vaccine, Dryvax. *J Infect Dis* 2003;187(8): 1319-22.
27. Pastoret PP, Brochier B, Languet B, *et al.* Stability of recombinant vaccinia-rabies vaccine in veterinary use. *Dev Biol Stand* 1996;87: 245-9.
28. Rotz, LD, Dotson DA, Damon IK, *et al.* Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-10): 1-25; quiz CE1-7.
29. Scholl SM, Balloul JM, Le Goc G, *et al.* Recombinant vaccinia virus encoding human MUC1 and IL2 as immunotherapy in patients with breast cancer. *J Immunother* 2000;23(5): 570-80.
30. Scholl, S, Squiban P, Bizouarne N, *et al.* Metastatic Breast Tumour Regression Following Treatment by a Gene-Modified Vaccinia Virus Expressing MUC1 and IL-2. *J Biomed Biotechnol* 2003(3): 194-201.
31. Sidwell, RW, Dixon GJ, McNeil E, *et al.* Quantitative studies on fabrics as disseminators of viruses. I. Persistence of vaccinia virus on cotton and wool fabrics. *Appl Microbiol* 1966;14(1): 55-9.
32. Somogyi P, Frazier J, Skinner MA. Fowlpox virus host range restriction: gene expression, DNA replication, and morphogenesis in nonpermissive mammalian cells. *Virology*. 1993;197:439-444.
33. Talbot TR, Peters J, Yan L, *et al.* Optimal bandaging of smallpox vaccination sites to decrease the potential for secondary vaccinia transmission without impairing lesion healing. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006;27(11), 1184-92.

11. GLOSSAIRE

« Modification génétique », en parlant d'un organisme, désigne la modification du matériel génétique dans cet organisme d'une manière non naturelle, tels que l'accouplement ou la recombinaison naturelle ou les deux

« Organisme » désigne une entité biologique capable de se répliquer ou de transférer du matériel génétique, et comprend un micro-organisme, mais n'inclut pas un être humain ou un embryon humain

12. CONTACT

Si vous souhaitez faire un commentaire sur le dossier public ou nos activités, ou désirez obtenir plus d'information sur la dissémination volontaire, veuillez nous contacter à l'adresse suivante.

Déclarant :

Nom de la société : BN ImmunoTherapeutics, Inc.

Adresse : BN ImmunoTherapeutics, Inc. 2425 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043, États-Unis

Téléphone : 00-1-650 681 4656

Télécopie : 00-1 866 268 2676

Site internet : www.bn-it.com

Coordonnées de la personne à contacter :

Nom de la personne à contacter : Heidi Petersen, MPH

Adresse : BN ImmunoTherapeutics, Inc. 2425 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043, États-Unis

Téléphone : 00-1-650 681 4656

Télécopie : 00-1 866 268 2676

E-mail : heidi.petersen@bn-it.com

Vous pouvez avoir également accès au résumé de la présente déclaration (SNIF) sur le site internet du Centre commun de recherche de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Des remarques peuvent être adressées à la Commission par l'intermédiaire de ce site Internet.