



**BN ImmunoTherapeutics, Inc.**  
**2425 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043, VS**

## **INFORMATIE VOOR HET PUBLIEK**

**BNIT-PRV-301: Een gerandomiseerd, dubbelblind, fase III-onderzoek naar de werkzaamheid van PROSTVAC-V/F ± GM-CSF bij mannen met asymptomatische of minimaal symptomatische, gemetastaseerde, castratie-resistente prostaatkanker**

Europees aanmeldingsnummer  
B/BE/11/BVW2

**INHOUDSOPGAVE:**

<b>1. REGELGEVEND KADER EN GOEDKEURINGSPROCEDURE .....</b>	<b>3</b>
<b>2. OMSCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERD MICRO-ORGANISME (GMM) .....</b>	<b>3</b>
<b>3. TYPE EN DOELSTELLING VAN HET BEOOGDE ONDERZOEK .....</b>	<b>3</b>
<b>4. ONDERZOEKS-/ONTWIKKELINGSWERKZAAMHEDEN .....</b>	<b>4</b>
<b>5. POTENTIËLE VOORDELEN VAN DE BEOOGDE VRIJGAVE.....</b>	<b>4</b>
<b>6. BEOORDELING VAN POTENTIËLE RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID EN HET MILIEU .....</b>	<b>5</b>
<b>7. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE MELDER.....</b>	<b>9</b>
<b>8. INSPECTIE DOOR DE OPENBARE AUTORITEITEN .....</b>	<b>9</b>
<b>9. ACTIVITEITENRAPPORT .....</b>	<b>9</b>
<b>10. REFERENTIES .....</b>	<b>10</b>
<b>11. WOORDENLIJST .....</b>	<b>13</b>
<b>12. CONTACT .....</b>	<b>13</b>

## 1. REGELGEVEND KADER EN GOEDKEURINGSPROCEDURE

Om de nodige toestemming van de bevoegde minister te verkrijgen, heeft het bedrijf BN ImmunoTherapeutics, Inc. een aanvraagdossier ingediend bij de bevoegde autoriteit. Op basis van het advies van de Bioveiligheidsraad kan de bevoegde minister toestemming verlenen aan BN ImmunoTherapeutics, Inc. om experimenten uit te voeren met recombinant vaccin PROSTVAC-V/F, zoals vermeld staat in de aanvraag B/BE/11/BVW2.

De vrijgave zal plaatsvinden op locaties in Brussel en Roeselare naar aanleiding van klinische studies die worden uitgevoerd bij

- Dr. Thierry Gil, Jules Bordetinstituut, Héger Bordetstraat 1, 1000 Brussel, België
  - Dr. Filip Van Aelst, Heilig Hart Roeselare, Wilgenstraat 2, 8800 Roeselare, België
- Naar verwachting zal dit starten in juni 2012 en eindigen in januari 2015.

## 2. OMSCHRIJVING VAN HET GENETISCH GEMODIFICEERD MICRO-ORGANISME (GMM)

PROSTVAC-V/F is een experimenteel vaccin met verzwakt levend virus op basis van een vector, die uit twee virusvectoren bestaat, die samen worden gebruikt in een vaccinatieregime met primaire vaccinaties en boosters: (1) PROSTVAC-V: Recombinant vaccinia-virus dat een gemodificeerd gen bevat dat humaan prostaatspecifiek antigen (PSA) codeert en genen die drie humane immunologische co-stimulatoire moleculen coderen: B7.1, intracellulair hechtingsmolecule-1 (ICAM-1) en leukocytfunctiegeassocieerd antigen-3 (LFA-3) (of TRIade van CO-stimulerende Moleculen, TRICOM™); en (2) PROSTVAC-F: Recombinant kippenpokkenvirus dat verantwoordelijk is voor de co-expressie van dezelfde vier humane genen als PROSTVAC-V.

PROSTVAC-V:        Genus: Orthopokkenvirus  
                          Soort: Vaccinia

PROSTVAC-F:        Genus: Vogelpokkenvirus  
                          Soort: Kippenpokken

## 3. TYPE EN DOELSTELLING VAN HET BEOOGDE ONDERZOEK

De doelstelling van het voorgestelde onderzoek is de bevestiging van de veiligheid en de werkzaamheid van PROSTVAC-V/F bij de behandeling van mannen met

asymptomatische of minimaal symptomatische, gemetastaseerde, castratieresistente prostaatkanker in een klinisch fase 3-onderzoek (BNIT-PRV-301). Het klinisch onderzoek zal uitgevoerd worden in Argentinië, Australië, Oostenrijk, België, Brazilië, Canada, Chili, Republiek Tsjechië, Denemarken, Estland, Frankrijk, Duitsland, IJsland, Israël, Litouwen, Mexico, Nederland, Panama, Puerto Rico, Polen, Rusland, Spanje, Zwitserland, Verenigd Koninkrijk en Verenigde Staten.

In het onderzoek zullen wereldwijd 1200 proefpersonen opgenomen worden en het zal uitgevoerd worden in standaard gezondheidsinstellingen die geregeld oncologische behandelingen toedienen. In België zal het onderzoek plaatsvinden in 2 klinische centra:

- Dr. Thierry Gil, Jules Bordetinstituut, Héger Bordetstraat 1, 1000 Brussel, België
  - Dr. Filip Van Aelst, Heilig Hart Roeselare, Wilgenstraat 2, 8800 Roeselare, België
- Men verwacht dat in deze centra ongeveer 18 proefpersonen zullen deelnemen.

#### **4. ONDERZOEKS-/ONTWIKKELINGSWERKZAAMHEDEN**

##### *Niet-klinische studies met PROSTVAC-VF*

PROSTVAC-V en -F en gerelateerde pokkenvirusvaccins werden getest in muizen-, konijnen- en niet-menselijke primatenmodellen, alsook in een aantal *in vitro*-experimenten. Er werden geen biologisch significante veranderingen of tekenen van ongewilde toxicologische effecten gezien in veiligheidsstudies met zowel knaagdieren als niet-menselijke primaten.

##### *Klinische studies met PROSTVAC-V/F*

PROSTVAC-V en PROSTVAC-F werden beoordeeld in acht klinische studies in de Verenigde Staten. Deze stoffen werden toegediend aan meer dan 300 mannen. In geen enkel klinisch onderzoek werd bewijs waargenomen voor contactoverdracht. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats.

#### **5. POTENTIËLE VOORDELEN VAN DE BEOOGDE VRIJGAVE**

Prostaatkanker staat op de tweede plaats als oorzaak van overlijden aan kanker bij mannen in de Verenigde Staten. Volgens de American Cancer Society worden er jaarlijks ongeveer 200.000 nieuwe diagnoses gesteld en overlijden jaarlijks 28.000 mannen door prostaatkanker in de Verenigde Staten (Jemal 2009).

De bedoeling van vaccinatie met PROSTVAC is een immuunrespons tegen PSA en andere prostaat- en tumorspecifieke antigenen op te wekken. Deze respons kan een voordeel bieden voor de algemene overleving op lange termijn. Dit werd vastgesteld in het fase 2-onderzoek. Het is momenteel echter niet geweten of PROSTVAC dit voordeel zal bieden aan patiënten die deelnemen aan het fase 3-onderzoek. Dit zal men pas weten wanneer het onderzoek is voltooid en de gegevens werden geanalyseerd. Potentiële voordelen van deelname aan dit onderzoek zijn een mogelijk stimuleren (of bekomen) van beschermende immuniteit tegen pokken en apenpokken. De patiënten zullen tijdens

het onderzoek onder voortdurend medisch toezicht staan. De kennis die tijdens dit onderzoek wordt verworven over de behandeling van prostaatkanker kan voordeel bieden aan andere patiënten met deze ziekte

## **6. BEOORDELING VAN POTENTIËLE RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID EN HET MILIEU**

### *Potentiële risico's voor de volksgezondheid*

PROSTVAC-V en PROSTVAC-F vertonen geen gekende fenotypische veranderingen (bv. veranderingen in virulentie of groeivoorsprong) die het risico voor het milieu zouden verhogen in vergelijking met hun niet-recombinante ouderpokkenvirussen, die afgeleid zijn van goedgekeurde vaccins. De toegevoegde humane transgenen hebben dus de inherente eigenschappen van de virussen niet fundamenteel gewijzigd. Bovendien blijkt uit de analyse van virale uitscheiding, overdracht, persistentie in het milieu en andere potentiële problemen dat het risico van een significante impact van PROSTVAC-V/F op het milieu laag is.

Studies inzake de virale uitscheiding van pokkenvaccins tonen aan dat het niet-recombinante vacciniavirus tijdelijk vanuit de vaccinatieplek wordt uitgescheiden en zelden uit andere plekken (*Cooney, 1991; Cummings, 2008; Friedman, 1962, Frey, 2002; Kim, 2005; Klote, 2005; Koplan, 1975*). Klinische studies met recombinante vacciniavirussen, waaronder PROSTVAC-V, hebben aangetoond dat de virale uitscheiding enkel vanuit de vaccinatieplek gebeurt (*Arlen, 2007; Brysiowicz, 1996; Cooney, 1991; Graham, 1992; Mukherjee, 2000; Scholl, 2000; Scholl, 2003*). Subcutane vaccinatie met het vacciniavirus resulteert in verminderde virale uitscheiding in vergelijking met vaccinatie via insnijding (*Roberts, 1932; Henderson, 1939; Cherry, 1977*). Een verband rond de plek van vaccinatie sluit het virus op, zodat de vrijgave in het milieu verder wordt beperkt (*Talbot, 2006*).

Contactoverdracht van het op vaccinia gebaseerde pokkenvaccin is zeldzaam (*Neff, 2002; CDC, 2004*). Er werd geen secundaire contactoverdracht van recombinante pokkenvirussen, waaronder PROSTVAC-V en PROSTVAC-F gerapporteerd bij mensen. PROSTVAC-V en PROSTVAC-F zijn echter levende virussen en houden aldus een risico van mogelijke overdracht in. Daarom moeten gezondheidswerkers die in rechtstreeks contact staan met besmet verbandmateriaal en ander geïnfecteerd materiaal van deelnemers aan klinische studies zich houden aan aangepaste maatregelen rond infectiecontrole. Ze kunnen bovendien een vaccinatie met het vacciniavaccin aangeboden krijgen. Bovendien sluiten de exclusiecriteria van het onderzoek deelnemers uit die nauw of gezinscontact hebben met mensen die een risico van blootstelling aan het vacciniavirus lopen. Het inacht nemen van gepaste maatregelen rond infectiecontrole, zoals het afdekken van de vaccinatieplek en het wassen van de handen na contact met de vaccinatieplek, zal de overdracht tegenhouden.

Het kippenpokkenvirus plant zich niet voort in menselijke cellen (*Somogyi, 1993*). Daardoor is de virale uitscheiding bij mensen beperkt en lijkt deze zich te beperken tot de vaccinatieplek. Deze bestanddelen veroorzaken naar men weet geen ziekte bij gezonde volwassen mensen en houden onder normale gebruiksomstandigheden slechts een minimaal potentieel risico in voor het personeel en het milieu. Ze kunnen op een veilige manier gebruikt worden in het laboratorium met technieken die algemeen aanvaard zijn voor niet-pathogeen materiaal.

Pokkenvirussen kunnen zich niet handhaven zonder een ontvankelijk gastorganisme. In een ontvankelijk gastorganisme zijn pokkenvirusinfecties tijdelijk en kunnen ze meerdere weken duren (*Fenner, 1988*). Pokkenvirussen dringen niet binnen in het genoom van de geïnfecteerde cel.

Vaccinia- en kippenpokkenvirussen zijn stabiel wanneer ze bevroren worden bewaard of wanneer ze gevriesdroogd worden onder goed gecontroleerde omstandigheden (*Fenner, 1988*). Onder normale omgevingsomstandigheden verliezen deze virussen echter hun levensvatbaarheid binnen enkele dagen of weken (*Essbauer, 2007; Mahnel, 1987; Mahl, 1975; McDevitt, 2007; Newman, 2003; Pastoret, 1996; Sidwell, 1966*). Bovendien worden pokkenvirussen meteen geïnactiveerd door een aantal alledaagse ontsmettings- en reinigingsmiddelen (*Erterpi, 2009*).

Recombinante vaccinia- en kippenpokkenvirussen zijn momenteel in de handel verkrijgbaar en worden wijd in het milieu verspreid via de vaccinatie van vee (*Meeusen, 2007*). Er werden geen milieuproblemen gerapporteerd bij het gebruik van deze recombinante vaccins.

#### *Potentiële risico's in verband met de expressie van de inserts*

PROSTVAC-V en PROSTVAC-F zijn respectievelijk een recombinant vaccinia- en kippenpokkenvirus, die elk samen een humaan prostaatspecifiek antigeen (PSA) en genen die drie humane immunologische co-stimulerende moleculen uitdrukken: B7.1, een intracellulair hechtingsmolecule-1 (ICAM-1) en leukocytfunctie-geassocieerd antigeen-3 (LFA-3) (TRIade van CO-stimulerende Moleculen, of TRICOM™). Bij meer dan 300 patiënten die behandeld werden met dit product werden geen bijwerkingen door de expressie van een van de TRICOM-inserts vastgesteld. Aangezien de proefpersonen in het beoogde onderzoek allemaal patiënten zijn met metastatische castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) hadden ze bovendien allen een prostaatctomie ondergaan in een eerder stadium van de ziekte, waardoor een eventueel risico van een auto-immuunrespons door de expressie van PSA werd uitgesloten.

Bovendien werden verschillende immunotoxiciteitstudies uitgevoerd met eenmalige of herhaalde dosis bij ratten en Rhesusapen onder GLP-voorwaarden om te beoordelen of een auto-immuunrespons op eigen antigenen in de context van co-stimulatie veilig zou zijn. Er werden geen behandelingsgerelateerde auto-immuun- of immunotoxiciteitseffecten gezien in de studies met ratten die werden gevoerd met

gerelateerde vaccins, waarin rattenanalogen van de drie co-stimulerende moleculen in TRICOM verwerkt waren. Bovendien waren er geen biologisch significante, vaccingerelateerde bijwerkingen in onderzoeken naar klinische observaties, lichaamsgewicht, hematologie, klinische chemie of algemene pathologie bij studies die werden uitgevoerd op rhesusapen en waarbij gerelateerde vaccins met humaan TRICOM werden gebruikt.

#### *Potentiële risico's voor het milieu*

PROSTVAC-V/F zal worden toegediend in een aangepaste, gecontroleerde, klinische omgeving via subcutane injectie. De plek van de PROSTVAC-V- of placebovaccinatie zal bedekt worden met een steriel, niet klevend verband. Voor het PROSTVAC-F of de placebo zal de plek van de injectie bedekt worden met een kleefpleister.

Het product kan mogelijk in het milieu terechtkomen via de volgende wegen:

- uitscheiding van het virus uit onderzoeksdeelnemers die het vaccin hebben gekregen;
- onvrijwillig, ongepast weggooien van het product in de riolering;
- breken van de container tijdens verzending en bewaring;
- onvrijwillige blootstelling aan het vaccin van personeel dat betrokken is bij het bereiden en toedienen van het vaccin op de plek van gebruik of bij het behandelen tijdens het verzenden.

Een analyse van deze potentiële wegen van blootstelling wordt beschreven in de onderstaande rubrieken, waaronder de gepaste maatregelen tijdens het uitvoeren van het onderzoek om de potentiële blootstelling in het milieu te beperken en om een ongewenste impact in het geval van blootstelling in het milieu te beperken.

PROSTVAC-V en PROSTVAC-F zijn levende vaccins en hebben een gastcel nodig om zich te kunnen voortplanten. Ze zijn enkel levensvatbaar na infectie en proliferatie in een geschikt gastorganisme.

#### PROSTVAC-V

Het vacciniavirus heeft geen gekende natuurlijke habitat en de oorsprong van het vacciniavirus in de natuur als vaccin zijn niet gekend. Ongeacht het wereldwijde gebruik van het pokkenvaccin blijkt de ontsnapping van het vaccin in het milieu dus in het beste geval een zeldzaam fenomeen te zijn.

#### Stabiliteit in het milieu

Het vacciniavirus is relatief stabiel wanneer het bij lage temperaturen wordt bewaard. Pokkenvirussen kunnen gedurende een vrij lange periode overleven in gedroogd materiaal zoals afgevallen vaccinatiekorsten. Ze zijn ook relatief stabiel wanneer ze

ingevroren of gevriesdroogd worden bewaard onder goed gecontroleerde omstandigheden. De stabiliteit vermindert echter aanzienlijk met een stijging van de temperatuur. Onder normale omgevingsomstandigheden verwacht men dat PROSTVAC-V en PROSTVAC-F binnen een paar dagen of weken hun levensvatbaarheid verliezen.

#### Virale uitscheiding

De afgifte van PROSTVAC-V in het milieu door uitscheiding na immunisatie van studiedeelnemers is niet waarschijnlijk. Hoewel PROSTVAC-V een replicerend vacciniavirus is, wordt het subcutaan toegediend. Vorming van letsel op de vaccinatieplek wordt beschouwd als een indirecte weg voor virale uitscheiding (*Rotz, 2001; Lane, 2003*). Bijgevolg zal het uitblijven van letselvorming na toediening van PROSTVAC-V naar verwachting een significant beperkt niveau van uitscheiding inhouden in vergelijking met vaccinatie door insnijding. Een verband aanbrengen en een correcte verzorging van de vaccinatieplek moet de kans van virale uitscheiding na subcutane toediening van PROSTVAC-V tot een minimum beperken.

#### PROSTVAC-F

Vogelpokkenvirussen worden wereldwijd verspreid en veroorzaken ziekte bij tal van gedomesticeerde en wilde vogelsoorten. De overdracht van het virus kan plaatsvinden via een scheurtje in de huid of, wat vaker voorkomt, door de overdracht via een insectenbeet van bijvoorbeeld muggen of mijten. Ook de overdracht via de lucht door geïnfecteerde vogels of het drinken of eten van geïnfecteerd water of voedsel wordt gezien als bron van overdracht. Deze virussen zijn sterk gastheer-specifiek.

#### Stabiliteit in het milieu

Er zijn weinig gepubliceerde studies over de persistentie van vogelpokkenvirussen in het milieu. Persistentie in het milieu en andere milieuproblemen werden echter niet gerapporteerd naar aanleiding van het gebruik van goedgekeurde recombinante producten op basis van kippenpokken.

#### *Vernietiging van materiaal dat GMM's bevat*

Elk ongebruikt studievaccin moet teruggebracht worden naar het centrale bewaarcentrum van BNIT in het VK of in het klinische centrum weggegooid worden na toestemming van BNIT. Alle biomedische afval dat tijdens dit onderzoek wordt veroorzaakt, zal weggegooid worden in speciale containers voor biogevaarlijk afval of in het onderzoekscentrum weggegooid worden volgens de procedures van het centrum. Elke onverwachte afgifte of ontsnapping van PROSTVAC-V en PROSTVAC-F moet ontsmet worden met reinigingsmiddelen die een detergentbasis bevatten of 10% Clorox.



### *Opleidingsvereisten*

Alle gezondheidszorgwerkers die aan het onderzoek deelnemen, moeten bevoegd zijn uit hoofde van hun opleiding, vorming en ervaring zodat ze het onderzoek correct kunnen uitvoeren. Klinische centra zullen grondig geëvalueerd worden om zeker te zijn dat ze voldoende ruimte hebben voor het opslaan en toedienen van het vaccin, alsook voor het verzamelen en opslaan van menselijke specimen. Bovendien zal al het personeel in het klinisch centrum dat het onderzoeksvaccin hanteert en toedient, correct opgeleid worden.

### *Noodsituaties*

Er bestaan procedures om de verspreiding van PROSTVAC-V en PROSTVAC-F te vermijden en/of te minimaliseren via gecontroleerde indijking van PROSTVAC-V en PROSTVAC-F tijdens het transport en ter plaatse in de klinische centra.

Indien de inhoud van het flesje met het vaccin per ongeluk vrijkomt en in contact komt met verzendmaterialen of blootgestelde huid, kleding of laboratoriumoppervlakken, zullen standaardveiligheidsmaatregelen van kracht zijn. Besmette materialen zullen in zakken voor biogevaarlijk materiaal gestopt worden en met het biogevaarlijk afval weggegooid worden. Oppervlakken die in contact kwamen met vaccinia zullen grondig gereinigd worden met een geschikt ontsmettingsmiddel. Plaatsen op de huid die er in contact mee kwamen, zullen met standaardreinigingsmiddelen, geschikt voor het wassen van de handen, gereinigd worden.

Een onopzettelijke overdracht van het vacciniavirus naar een lid van het klinische personeel of naar een familielid of vriend van een patiënt zal gerapporteerd worden.

Deze melding heeft betrekking op een opzettelijke vrijgave van een GMM voor experimentele doeleinden. Om deze reden is het gebruik van dit materiaal voor andere doeleinden verboden.

## **7. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN DE MELDER**

De toestemming die de melder kan krijgen van de bevoegde minister houdt in dat de melder volledig burgerlijk aansprakelijk is voor eventuele schade die door de opzettelijke vrijgave berokkend werd aan de gezondheid van mensen, dieren of het milieu.

## **8. INSPECTIE DOOR DE OPENBARE AUTORITEITEN**

Inspecteurs zijn belast met de controle van de onderzoeken om te zien of de voorwaarden die in de toestemming vermeld zijn, worden nageleefd en om mogelijke inbreuken van de toestemming te onderzoeken. Indien slecht beheer of fraude aan het licht komt, zullen specifieke sancties opgelegd worden.

## **9. ACTIVITEITENRAPPORT**

Op het einde van het onderzoek zal de melder een activiteitenrapport opstellen en aan de bevoegde autoriteit overhandigen. Het activiteitenrapport bevat minstens de volgende gegevens:

- het onderzoekscentrum en periode van afgifte;
- de precieze aard van de werkelijk vrijgekomen GMM's;
- de doelstelling(en) van het onderzoek;
- de maatregelen die werden getroffen om ongewilde afgifte van transgene materialen te voorkomen;
- indien van toepassing, de maatregelen die werden getroffen om de deelnemer tijdens toediening van het onderzoeksmiddel dat een GMM bevat, te beschermen;
- indien van toepassing, de maatregelen die werden getroffen om familieleden van de behandelde patiënten te beschermen;
- de maatregelen die werden getroffen om de werknemers te beschermen die werken met het materiaal dat een GMM bevat;
- de methode die gebruikt wordt om ongebruikte of besmette materialen weg te gooien;
- de resultaten die tijdens het onderzoek verkregen werden.

## **10. REFERENTIES**

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. Centra voor ziektecontrole. 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. Geneva, Switzerland, World Health Organization 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-naïve 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. en 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-naïve 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. en Marton KI. Smallpox vaccination revisited. Enkele vaststellingen rond de biologie van 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. en 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 (vertaling door de auteur)]. *Zentralbl Bakteriol 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. WOORDENLIJST**

“Genetische modificatie” met betrekking tot een organisme betekent het wijzigen van het genetische materiaal in dat organisme op een manier die niet in de natuur voorkomt door koppeling of natuurlijke recombinitie van beide.

“Organisme” betekent een biologische entiteit die in staat is om zich voort te planten of om genetisch materiaal over te brengen en omvat een micro-organisme, maar is geen mens of menselijk embryo.

## **12. CONTACT**

Indien u opmerkingen hebt over het publieke dossier of over onze activiteiten of indien u bijkomende informatie wenst te bekomen over de opzettelijke afgifte, neem dan contact op met ons op het volgende adres.

Melder:

Naam van het bedrijf: BN ImmunoTherapeutics, Inc.

Adres: BN ImmunoTherapeutics, Inc. 2425 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043, VS

Telefoon: 00-1-650 681 4656

Fax: 00-1 866 268 2676

Website: [www.bn-it.com](http://www.bn-it.com)

Contactpersoon:

Naam van contactpersoon: Heidi Petersen, MPH

Adres: BN ImmunoTherapeutics, Inc. 2425 Garcia Avenue, Mountain View, CA 94043, USA

Telefoon: 00-1-650 681 4656

Fax: 00-1 866 268 2676

Email: [heidi.petersen@bn-it.com](mailto:heidi.petersen@bn-it.com)

U kunt ook toegang verkrijgen tot een samenvatting van de melding (SNIF) op de website van de Joint Research Centre of the European Commission (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Opmerkingen aan de Commissie kunnen via deze website aan hen gericht worden.