



GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart, Belgia

Notificare privind introducerea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic

## **INFORMAȚII PENTRU PUBLIC**

Studiul clinic TH HBV ASO-001

Un studiu de fază 2, în regim simplu-orb, randomizat, controlat, multinațional, pentru evaluarea siguranței, reactogenității, eficacității și răspunsului imunitar în urma tratamentului secvențial cu o oligonucleotidă antisens (OAS) împotriva hepatitei B cronice (HBC), urmat de imunoterapie țintită pentru hepatita B cronică (IT-HBC) la pacienții cu HBC cărora li se administrează terapie cu analogi nucleoz(t)idici (AN)

Numărul notificării în Europa:

B/RO/22/01

## CUPRINS

I.	Descrierea organismului modificat genetic (OMG) .....	3
II.	Natura și scopul introducerii prevăzute sau utilizarea produselor comerciale propuse .....	3
III.	Prezentarea cadrului în care se desfășoară cercetarea/dezvoltarea .....	4
IV.	Avantajele potențiale ale introducerii deliberate .....	6
V.	Evaluarea riscurilor potențiale pentru sănătatea umană și pentru mediu datorate introducerii deliberate .....	6
	Riscuri potențiale pentru sănătatea umană .....	6
	Riscuri potențiale pentru mediu .....	7
VI.	Măsurile pentru limitarea a riscurilor potențiale, măsurile de control și de monitorizare a introducerii prevăzute .....	7
	Măsurile de limitare a riscurilor potențiale ale OMG-ului .....	7
	Tratarea deșeurilor .....	8
	Situații de urgență .....	8
VII.	Referințe .....	9
VIII.	Abrevieri .....	11

## I. Descrierea organismului modificat genetic (OMG)

GSK Biologicals dezvoltă o nouă strategie de vaccinare pe baza unei abordări heterologe „prime-boost” cu vaccinuri cu vector viral VHB: ChAd155-hli-HBV urmat de MVA-HBV (ambele clasificate drept organisme modificate genetic - OMG), ambele codificând pentru fuziunea secvențelor care exprimă 2 proteine HBV: HBc (proteină nucleocapsidă centrală) și HBs (antigen de suprafață mic). Programul de vaccinare a inclus, de asemenea, administrarea proteinelor HBc-HBs cu adjuvant ASO1<sub>B-4</sub> secvențial sau concomitent cu vaccinurile pe bază de vector viral VHB. Toate vaccinurile vor fi administrate pe cale intramusculară.

Această strategie terapeutică de vaccinare împotriva VHB este concepută pentru tratamentul pacienților cu rezultat pozitiv și negativ pentru AgHBe cu hepatită B cronică (HBC) fără ciroză decompensată. Antigenii selectați vizează să acopere toate genotipurile VHB.

OMG-ul ChAd155-hli-VHB este o suspensie virală de vector viral de adenovirus din grupa C recombinant simian (derivat de la cimpanzeu), serotip 155 (ChAd155), cu replicare deficientă, care codifică o fuziune a secvențelor derivate din doi antigeni proteici ai virusului hepatitei B (VHB). Cele două proteine VHB sunt antigenul trunchiat al proteinei core nucleocapsidice (HBc) și antigenul de suprafață (HBs) cu expresie completă, separate de regiunea 2A cu autoclivare a virusului febrei aftoase, care permite procesarea fuziunii HBc-HBs în antigeni proteici separați. În plus, capătul N-terminal al genei care codifică proteina HBc a fuzionat cu gena care codifică complexul major de histocompatibilitate (MHC) uman, clasa II, asociat lanțului invariant, p35 izoform (hli).

OMG-ul MVA-HBV este un vector de virus Vaccinia Ankara modificat (MVA) care codifică secvențe fuzionate derivate din doi antigeni proteici ai virusului hepatitei B (VHB). Cele două proteine VHB sunt antigenul trunchiat al proteinei core nucleocapsidice (HBc) și antigenul de suprafață (HBs) cu expresie completă, separate de regiunea 2A cu autoclivare a virusului febrei aftoase. Regiunea 2A permite procesarea transcriptului HBc-2A-HBs în expresia celor doi antigeni proteici HBc și HBs separați. MVA este o tulpină puternic atenuată de virus vaccinia, dezvoltată prin transferul repetat (> 570 transferuri) al virusului chorioallantois vaccinia Ankara (CVA) în cultura celulară primară de fibroblaste ale embrionului de pui (Mayr și colab. 1978). Tulpina MVA rezultată a fost utilizată în timpul campaniei de eradicare a variolei pentru vaccinarea a peste 120.000 de persoane cu risc crescut de evenimente adverse la vaccinul vaccinia (Stickl și colab. 1974).

## II. Natura și scopul introducerii prevăzute sau utilizarea produselor comerciale propuse

Introducerea OMG-ului va avea loc în timpul unui studiu clinic intitulat: „*Un studiu de fază 2, în regim simplu-orb, randomizat, controlat, multinațional, pentru evaluarea siguranței, reactogenității, eficacității și răspunsului imunitar în urma tratamentului secvențial cu o oligonucleotidă antisens (OAS) împotriva hepatitei B cronice (HBC), urmat de imunoterapie țintită pentru hepatita B cronică (IT-HBC) la pacienții cu HBC cărora li se administrează terapie cu analogi nucleoz(t)idici (AN) (studiu TH HBV ASO-001).*”

Acest studiu va recruta aproximativ 184 de pacienți. În România sunt planificați spre înrolare 14 pacienți.

Faza de tratament a studiului clinic TH VHB ASO-001 va avea o durată de 9-12 luni, cu începere în T1 2022. Împreună cu perioada de urmărire de siguranță, durata totală a studiului pentru fiecare participant este de aproximativ 3 ani, studiul urmând să fie încheiat în T2 2025.

Introducerea deliberată a OMG-ului va avea loc în timpul unui studiu clinic care se va desfășura în mai multe centre investigaționale din mai multe țări, sub coordonarea investigatorilor principali locali. OMG-ul va fi introdus în timpul unui studiu clinic, pe cale de administrare intramusculară.

Introducerea OMG-ului către subiecții de studiu va avea loc în timpul desfășurării unui studiu clinic extrem de controlat, pe calea de administrare intramusculară, în cadrul căreia procedurile vor minimiza diseminarea și transmiterea accidentală. Eliberarea OMG-ului va fi efectuată în încăperi desemnate din cadrul unui spital sau al unui mediu clinic. OMG-ul va fi administrat de personal instruit corespunzător.

Obiectivul studiului este de a evalua siguranța, reactogenitatea, răspunsul imunitar și eficacitatea vaccinului candidat CHB-TI într-un studiu de fază II la pacienții cu HBC cărora li se administrează terapie cu analogi de nucleoz(t)ide (NA). OMG-urile candidate ChAd155-hli-HBV și MVA-HBV (administrare ca parte a studiului CHB-TI) au fost dezvoltate pentru a restabili controlul imunitar al infecției cu VHB, ducând la eliminarea sau scăderea concentrației de antigen de suprafață al hepatitei B (AgHBs) și, în cele din urmă, la obținerea unui tratament funcțional al hepatitei B. Acest lucru ar trebui să permită pacienților să întrerupă în siguranță tratamentul cu AN fără recidivă virologică sau clinică.

OMG-urile ChAd-hli-HBV și MVA-HBV vor fi administrate în cadrul studiului propus TH HBV ASO-001 la următoarele centre investigaționale, cu sediul în România:

<b>Adresa centrului de studiu clinic</b>
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj -Napoca - PI Dr. Adriana Violeta Topan, Str. Iuliu Moldovan, nr.23 Cluj-Napoca, jud Cluj
Institutul Regional de Gastroenterologie – Hepatologie “Prof. Dr. Octavian Fodor” Cluj-Napoca - PI Dr. Cristina Pojoga, Str. Croitorilor, nr 19-21, Cluj-Napoca, jud. Cluj
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie “Victor Babes” Craiova - PI Prof. Dr.Iulian Diaconescu, Str. Calea București nr. 64, Craiova, Jud. Dolj

### III. Prezentarea cadrului în care se desfășoară cercetarea/dezvoltarea

Studiile de toxicitate BPL (un studiu cu doză unică și un studiu cu doze repetate) care caracterizează toleranța locală și toxicitatea sistemică a diferitelor scheme de „prime-boost” cu ChAd155-hli-HBV și MVA-HBV administrate pe cale intramusculară au fost efectuate la iepuri albi din Noua Zeelandă. Rezultatele studiilor au arătat că toate schemele de vaccinare au fost bine tolerate clinic și nu au fost

observate semne de toxicitate sistemică. Toate animalele vaccinate au avut anticorpi anti-HBc și anti-HBs la sfârșitul perioadelor de tratament și recuperare.

Aceleași OMG-uri ChAd155-hli-HBV și MVA-HBV sunt în prezent evaluate din punct de vedere al siguranței, reactogenității și imunogenității la pacienții cu hepatită B cronică cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani (EudraCT: 2017-001452-55) cu titlul: „Un studiu randomizat, multicentric, în regim simplu-orb, vizând prima expunere umană, de creștere controlată a dozei, pentru evaluarea reactogenității, siguranței, imunogenității și eficacității vaccinurilor cu vector viral VHB fabricate de GSK Biologicals, administrate în cadrul unui program de tip pre-imunizare/rapel (prime-boost), cu administrare secvențială sau concomitentă a vaccinului terapeutic cu proteine adjuvante (GSK3528869A) la pacienți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani) cu hepatită B cronică bine controlată prin terapie cu analogi nucleoz(t)idici (AN)”. În contextul acestui studiu, TH HBV VV-001, a fost emis avizul Consiliului Consultativ pentru Biosiguranță din Belgia nr. SC/1510/BAC/2018\_0767, în urma evaluării dosarului B/BE/18/BVW4.

Un alt OMG cu o structură fundamentală ChAd155 identică, dar codificând un antigen RSV (ChAd155-RSV), a fost evaluat din punct de vedere al siguranței, reactogenității și imunogenității într-un studiu de fază I la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, conform protocolului intitulat: „Un studiu de fază I, randomizat, controlat, în regim orb pentru observator, pentru evaluarea siguranței, reactogenității și imunogenității unui vaccin investigațional cu virus sincițial respirator (RSV) produs de GlaxoSmithKline Biologicals pe baza proteinelor virale F, N și M2-1, codificat de un adenovector derivat de la cimpanzeu (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), atunci când este administrat intramuscular în conformitate cu un program 0-1 lună la adulți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani.”

Același OMG, (ChAd155-RSV) a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu clinic de fază I/II la populația pediatrică, conform protocolului intitulat „Un studiu de fază I/II, randomizat, controlat, în regim orb pentru observator, multicentric, cu creșterea dozei pentru evaluarea siguranței, reactogenității și imunogenității unui vaccin investigațional cu virus respirator sincițial (RSV) fabricat de GSK Biologicals pe baza proteinelor virale F, N și M2-1 codificate de adenovectorul derivat de la cimpanzeu (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), atunci când este administrat intramuscular în conformitate cu un program 0-1 lună la sugari seropozitivi RSV cu vârste cuprinse între 12 și 17 luni”.

Mai mulți alți vectori adenovirali derivați din adenovirusul din subgrupa C au fost produși folosind un proces de fabricație similar și evaluați sub aspectul siguranței și eficacității în studii clinice. Trei adenovirusuri simiene diferite au fost utilizate în studii clinice sponsorizate de solicitant: adenovirusul ChAd63 (Biswas și colab. 2011) aparține serotipului E (Colloca și colab. 2012) și a fost utilizat în principal în studiile privind malaria (Sheehy și colab. 2011, O'Hara și colab. 2012, de Barra și colab. 2014, Hodgson și colab. 2015) în care mai mult de 1000 de adulți și copii sănătoși au fost vaccinați, inclusiv sugarii cu vârsta de două luni;

ChAd3 (Peruzzi și colab. 2009) și PanAd3 (Vitelli și colab. 2013), adenovirusuri aparțin serotipului C și au fost utilizate în studiile clinice cu virusul hepatitei C (VHC) și, respectiv, virusul Ebola, cu mai mult de 1500 de vaccinuri și într-un studiu de fază I cu RSV, în care au fost înrolați 42 de voluntari.

Vectorii adenovirali derivați de la virusul Simian testați până în prezent în context clinic au prezentat un profil de siguranță acceptabil la populațiile de studiu fără să fie raportate evenimente adverse grave (EAG) legate de vaccin (Sheehy și colab. 2011, Barnes și colab. 2012, O'Hara și colab. 2012, Capone și colab. 2013, de Barra și colab. 2014, Hodgson și colab. 2015, Ledgerwood și colab. 2015).

Tulpina MVA atenuată a fost utilizată în anii '70, la sfârșitul eforturilor de eradicare a variolei la nivel global, pentru a vaccina aproximativ 120.000 de persoane din Germania, care au fost considerate susceptibile de evenimente adverse la vaccinul împotriva virusului vaccinia. S-a constatat că MVA a fost sigur și bine tolerat, cele mai frecvente reacții adverse raportate fiind reacții locale, febră și simptome asemănătoare gripei.

#### **IV. Avantajele potențiale ale introducerii deliberate sau introducerii pe piața**

Scopul modificărilor genetice aduse OMG-ului ChAd155-hli-HBV este dezvoltarea unui vector adenoviral simian recombinant cu replicare deficientă care să fie capabil să exprime doi antigeni proteici ai virusului hepatitei B (VHB) în celulele infectate și să activeze un răspuns imun specific antigenului HB la nivelul gazdei. Cele două proteine VHB includ antigenul trunchiat al proteinei nucleocapsidice core (HBc) și antigenul de suprafață (HBs) cu expresie completă, separate de regiunea 2A cu autoclivare a virusului febrei aftoase, care permite procesarea fuziunii HBc-HBs în antigeni proteici separați. În plus, capătul N al genei care codifică proteina HBc a fuzionat cu gena care codifică complexul major de histocompatibilitate (MHC) uman, clasa II asociat lanțului invariant, p35 izoform (hli), care acționează ca adjuvant genetic în raport cu antigenul asociat și care va ajuta la inducerea unui răspuns imun mai puternic specific antigenului HB la nivelul gazdei.

Scopul modificării genetice aduse OMG-ului MVA-HBV este dezvoltarea unui vector MVA recombinant cu replicare deficientă care să fie capabil să exprime doi antigeni proteici esențiali ai VHB la pacienții cu infecție cronică cu VHB, pentru a activa un răspuns imunitar specific antigenului. Cele două proteine VHB sunt antigenul trunchiat al proteinei nucleocapsidice (HBc) core și antigenul de suprafață (HBs) cu expresie completă, separate de regiunea 2A cu autoclivare a virusului febrei aftoase, care permite procesarea fuziunii HBc-HBs în antigeni proteici separați.

Scopul abordării heterologe „prime-boost” în cazul vaccinurilor anti-VHB cu vector viral ChAd155-hli-HBV urmat de MVA-HBV este de a servi drept abordare terapeutică pentru pacienții cu VHB cronică, care va induce un răspuns imunitar robust la antigenii HBc și HBs, ducând la eliminarea AgHBs și, în cele din urmă, permițând pacienților să întrerupă în siguranță terapia cu AN.

#### **V. Evaluarea riscurilor potențiale pentru sănătatea umană și pentru mediu datorate introducerii deliberate sau introducerii pe piața**

##### Riscuri potențiale pentru sănătatea umană

###### **ChAd155-hli-HBV**

Data fiind incapacitatea adenovirusului simian de a cauza boli la om și rezultatele studiilor de toxicologie desfășurate la animale care au demonstrat siguranța și tolerabilitatea OMG-ului, se consideră că vaccinul ChAd155-hli-HBV nu prezintă un risc pentru sănătatea umană.

Au fost evaluați vectori similari ai adenovirusului simian recombinant, care conțin transgene diferite, în studii clinice la om, în care autoritățile de reglementare le-au clasificat drept agenți biologici din grupa 1 (nu se consideră că agenții din grupa 1 prezintă un risc pentru sănătatea umană) pentru desfășurarea studiului clinic.

## **MVA-HBV**

MVA este o tulpină puternic atenuată de vaccinia virus, care are replicare deficientă în celulele umane, prezintă un interval gazdă sever limitat pentru infecțiozitate, nu este virulentă la animale și nu poate provoca boli la om. Deoarece MVA-HBV nu poate cauza boli la om și știind că studiile preclinice de toxicologie au demonstrat absența toxicității și au confirmat siguranța OMG-ului, se consideră că OMG-ul MVA-HBV nu prezintă un risc pentru sănătatea umană.

S-au evaluat anterior, în studii clinice la om, vectori similari ai MVA cu transgene diferite, iar autoritățile de reglementare competente i-au clasificat drept agenți biologici din grupa 1 (pentru desfășurarea studiului clinic).

### Riscuri potențiale pentru mediu

#### **ChAd155-hli-HBV**

Posibilitatea ca vaccinurile OMG să intre în contact cu mediul este minimă în condițiile introducerii deliberate. OMG-urile vor fi administrate subiecților înrolați în studiul clinic, prin injecție intramusculară de către personal instruit. Introducerea deliberată a OMG-urilor va avea loc centele investigaționale, limitând astfel contactul cu mediul.

Caracteristicile fenotipice ale vectorului ChAd155 reprezintă un alt mecanism care, de asemenea, limitează orice probabilitate de transfer al genelor, prin aceea că acesta este caracterizat de o replicare deficientă și, ca atare, nu este patogen. În cazul administrării accidentale la organisme nevizate, introducerea deliberată ulterioară în mediu este puțin probabilă, deoarece OMG-ul ChAd155-hli-HB nu poate finaliza un ciclu de replicare și ca atare nu este virulent, nefiind capabil de introducerea deliberată la organisme țintă sau organisme nevizate.

#### **MVA-HBV**

Dat fiind contextul introducerii deliberate propuse a OMG-ului MVA-HBV, în care OMG-ul este administrat subiecților într-o sală de examinare închisă din centrul investigational, este puțin probabil ca OMG-ul să intre în contact cu orice organisme nevizate din ecosistem. În cazul administrării accidentale la organisme nevizate, introducerea deliberată ulterioară este puțin probabilă, deoarece MVA nu poate finaliza un ciclu de replicare virală, are un ansamblu foarte limitat de gazde, iar mai multe studii au demonstrat că nu este virulent la animale (animale cu sistem imun competent și animale imunocompromise), precum și în culturile celulare primare umane.

## **VI. Măsurile de limitare a riscurilor potențiale, măsurile de control și de monitorizare a introducerii prevăzute**

### Măsuri de limitare a riscurilor potențiale ale OMG-ului

După cum s-a descris mai sus, riscurile potențiale pentru sănătatea umană și pentru mediu care rezultă din introducerea controlată a vaccinurilor cu OMG candidate în studiul clinic propus sunt considerate minime. OMG-urile vor fi administrate subiecților în centele investigaționale și, având în vedere răspândirea virală limitată observată în cazul vectorilor virali de la subiecții vaccinați, este puțin

probabil ca OMG-urile să intre în contact cu mediul. Limitarea suplimentară a oricărui risc de transfer al genelor este reprezentată de caracteristicile inerente ale ChAd155-hli-HBV și MVA-HBV care fac ca acestea să aibă replicare deficientă și, ca atare, să nu poată cauza o infecție și, prin urmare, să nu fie patogene.

### Tratarea deșeurilor

Camera (camerele) spitalului sau clinicii utilizate pentru manipularea și administrarea vaccinurilor cu OMG candidate vor fi curățate cu un dezinfectant adecvat imediat după administrare, în conformitate cu procedurile din protocolul de testare. Toate flacoanele goale cu vaccin cu OMG, acele și seringile trebuie să fie colectate în recipiente pentru deșeuri cu risc biologic, după prepararea și administrarea vaccinului fiecărui subiect. După reconciliere și analiza evidențelor, materialele de studiu utilizate și vaccinurile de studiu neutilizate vor fi distruse în centrul investigational în conformitate cu procedurile de operare standard din cadrul centrelor investigationale de eliminare a materialelor cu risc biologic.

### Situații de urgență

În caz de raspandire sau contaminare accidentală, toate suprafețele contaminate trebuie să fie neutralizate în conformitate cu procedurile de operare standard din cadrul centrelor investigationale referitoare la controlul produselor cu risc biologic. În plus, materialele contaminate vor fi introduse în recipiente etanșe sau în pungi speciale care vor fi etichetate în mod clar drept deșeuri medicale cu risc biologic. Întregul personal va fi instruit cu privire la procedurile pe care trebuie să le implementeze în caz de introducerea deliberată cauzată de raspandire sau de alte accidente.



## VII. Referințe

Mayr A, Stickl H, Muller HK, Danner K, Singer, H. (1978) „[The smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parenteral vaccination and behavior in organisms with a debilitated defense mechanism].” Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene Erste Abteilung Originale Reihe B: Hygiene, Betriebshygiene, präventive Medizin 167:375-90.

Stickl H, Hochstein-Mintzel V, Mayr A, Huber HC, Schafer H, Holzner A. (1974) „[MVA vaccination against smallpox: clinical tests with an attenuated live vaccinia virus strain (MVA)” (author’s translation)]. Deutsche Medizinische Wochenschrift 99:2386-92.

Biswas, S., M. D. Dicks, C. A. Long, E. J. Remarque, L. Siani, S. Colloca, M. G. Cottingham, A. A. Holder, S. C. Gilbert, A. V. Hill and S. J. Draper (2011). „Transgene optimization, immunogenicity and in vitro efficacy of viral vectored vaccines expressing two alleles of Plasmodium falciparum AMA1.” PLoS One 6(6): e20977.

Colloca, S., E. Barnes, A. Folgori, V. Ammendola, S. Capone, A. Cirillo, L. Siani, M. Naddeo, F. Grazioli, M. L. Esposito, M. Ambrosio, A. Sparacino, M. Bartiromo, A. Meola, K. Smith, A. Kurioka, G. A. O’Hara, K. J. Ewer, N. Anagnostou, C. Bliss, A. V. Hill, C. Traboni, P. Klenerman, R. Cortese and A. Nicosia (2012). „Vaccine vectors derived from a large collection of simian adenoviruses induce potent cellular immunity across multiple species.” Sci Transl Med 4(115): 115ra112.

Sheehy SH, Duncan CJ, Elias SC, et al. (2011) „Phase Ia Clinical Evaluation of the Plasmodium falciparum Blood- Stage Antigen MSP1 in ChAd63 and MVA Vaccine Vectors.” Molecular Therapy 19(12):2269-2276.

O’Hara, G. A., C. J. Duncan, K. J. Ewer, K. A. Collins, S. C. Elias, F. D. Halstead, A. L. Goodman, N. J. Edwards, A. Reyes-Sandoval, P. Bird, R. Rowland, S. H. Sheehy, I. D. Poulton, C. Hutchings, S. Todryk, L. Andrews, A. Folgori, E. Berrie, S. Moyle, A. Nicosia, S. Colloca, R. Cortese, L. Siani, A. M. Lawrie, S. C. Gilbert and A. V. Hill (2012). „Clinical assessment of a recombinant simian adenovirus ChAd63: a potent new vaccine vector.” J Infect Dis 205(5): 772-781.

de Barra, E., S. H. Hodgson, K. J. Ewer, C. M. Bliss, K. Hennigan, A. Collins, E. Berrie, A. M. Lawrie, S. C. Gilbert, A. Nicosia, S. J. McConkey and A. V. Hill (2014). „A phase Ia study to assess the safety and immunogenicity of new malaria vaccine candidates ChAd63 CS administered alone and with MVA CS.” PLoS One 9(12): e115161.

Hodgson SH, Ewer KJ, Bliss CM, et al. (2015) „Evaluation of the Efficacy of ChAd63-MVA Vectored Vaccines Expressing Circumsporozoite Protein and ME-TRAP Against Controlled Human Malaria Infection in Malaria-Naïve Individuals.” JID 211:1076-86.

Peruzzi, D., S. Dharmapuri, A. Cirillo, B. E. Bruni, A. Nicosia, R. Cortese, S. Colloca, G. Ciliberto, N. La Monica and L. Aurisicchio (2009). „A novel chimpanzee serotype-based adenoviral vector as delivery tool for cancer vaccines.” Vaccine 27(9): 1293-1300.

Vitelli, A., M. R. Quirion, C. Y. Lo, J. A. Misplon, A. K. Grabowska, A. Pierantoni, V. Ammendola, G. E. Price, M. R. Soboleski, R. Cortese, S. Colloca, A. Nicosia and S. L. Epstein (2013). „Vaccination to conserved influenza antigens in mice using a novel Simian adenovirus vector, PanAd3, derived from the bonobo *Pan paniscus*.” *PLoS One* 8(3): e55435.

Barnes, E., A. Folgori, S. Capone, L. Swadling, S. Aston, A. Kurioka, J. Meyer, R. Huddart, K. Smith, R. Townsend, A. Brown, R. Antrobus, V. Ammendola, M. Naddeo, G. O'Hara, C. Willberg, A. Harrison, F. Grazioli, M. L. Esposito, L. Siani, C. Traboni, Y. Oo, D. Adams, A. Hill, S. Colloca, A. Nicosia, R. Cortese and P. Klenerman (2012). „Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man.” *Sci Transl Med* 4(115): 115ra111.

Capone, S., A-M. D'Alise, V. Ammendola, S. Colloca, R. Cortese, A. Nicosia and A. Folgori (2013). „Development of chimpanzee adenoviruses as vaccine vectors: challenges and successes emerging from clinical trials.” *Expert Rev Vaccines* 12(4): 379-393.

Ledgerwood, J. E., N. J. Sullivan and B. S. Graham (2015). „Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine--Preliminary Report.” *N Engl J Med* 373(8): 776.

## VIII. Abrevieri

<b>EA</b>	Eveniment advers
<b>ChAd155-hli-HBV</b>	Vaccinul anti-VHB investigațional cu vector de tip 155 din adenovirusul recombinant derivat de la cimpanzeu
<b>OMG</b>	Organism modificat genetic
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>HBc</b>	Antigen core al hepatitei B
<b>HBs</b>	Antigen de suprafață al hepatitei B
<b>VHB</b>	Virusul hepatitei B
<b>VHC</b>	Virusul hepatitei C
<b>hli</b>	Complexul major uman de histocompatibilitate, clasa II asociat lanțului invariant c, p35 izoform; CD74
<b>MHC</b>	Complexul major de histocompatibilitate
<b>MVA</b>	Virusul Vaccinia Ankara modificat
<b>MVA-HBV</b>	Vaccinul anti-VHB pe bază de Vaccinia Ankara modificat
<b>AN</b>	Analogi nucleoz(t)idici
<b>RSV</b>	Virusul respirator sincițial
<b>VV</b>	Virusul Vaccinia