

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung der  
rekombinanten Adenovirus-basierten Impfviren  
rAd5-S-CoV2 und rAd26-S-CoV2  
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

**Allgemeines**

Bei rAd5-S-CoV2 und rAd26-S-CoV2 handelt es sich um replikationsdefekte rekombinante humane Adenoviren des Serotyps 5 bzw. 26, die als Komponenten eines Impfstoffes gegen SARS-CoV-2 eingesetzt werden. Taxonomisch ist das Adenovirus 5 (Ad5) der Spezies *Human mastadenovirus C* zugeordnet, während das Adenovirus 26 (Ad26) zur Spezies *Human mastadenovirus D* gezählt wird. Bei Angehörigen der erstgenannten Spezies handelt es sich primär um respiratorische Viren, die häufig bereits im Kindesalter zu leichten Erkrankungen führen [1]. Viren der Spezies *Human mastadenovirus D* treten seltener auf und sind dann hauptsächlich mit gastrointestinalen Symptomen und Bindehautentzündungen assoziiert [2]. Beide Spezies sind als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der Risikogruppe 2 zugeordnet.

Im Vergleich zu den beiden wildtypischen Viren wurden im Genom der Impfviren jeweils die E1- und die E3-Genregionen deletiert, wobei das Fehlen der E1-Genregion den Replikationsdefekt der viralen Genome bedingt. Zudem wurde beim Virus rAd26-S-CoV2 der ORF6/7 innerhalb der E4-Genregion durch den homologen Nukleinsäureabschnitt von Ad5 ersetzt. In die Virusgenome wurde schließlich durch homologe Rekombination im *Escherichia coli* K12-Derivat BJ5183 ein für das vollständige Spikeprotein (S) von SARS-CoV-2 kodierender Nukleinsäureabschnitt eingefügt. Der Nukleinsäureabschnitt wurde für die Expression im Menschen kodonoptimiert, entspricht ansonsten aber der unveränderten Sequenz eines Isolats aus Wuhan vom Dezember 2019. Die Expression des Proteins steht unter Kontrolle des Cytomegalovirus-Promotors. Zur Herstellung von rAd5-S-CoV2- und rAd26-S-CoV2-Partikeln wird die humane Zelllinie HEK293 verwendet, in deren Genom die ersten 4344 bp des Ad5-Genoms einschließlich der E1-Genregion enthalten sind [3]. Der Replikationsdefekt der Impfviren wird somit komplementiert. Zudem kann es zur homologen Rekombination zwischen der DNA von rAd5-S-CoV2 und dem im zellulären Genom integrierten Nukleinsäureabschnitt von Ad5 kommen. Die Wiederherstellung der Replikationskompetenz während des Herstellungsprozesses von rAd5-S-CoV2 ist nicht auszuschließen.

Zur Sicherheit von rAd5-S-CoV2 und rAd26-S-CoV2 liegen derzeit (vorläufige) Ergebnisse aus drei klinischen Studien vor. In den ersten zwei Studien der Phase I/II, in denen zwei Formulierungen getestet wurden, wurden in einem Teil der Studie jeweils 9 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren einmalig intramuskulär (i. m.) mit  $10^{11}$  Vektorpartikeln (vp) von rAd5-S-

CoV2 oder rAd26-S-CoV2 geimpft. Im anderen Teil der Studien wurden jeweils 20 Probanden zunächst i. m. mit  $10^{11}$  vp rAd26-S-CoV2 und nach 21 Tagen mit  $10^{11}$  vp rAd5-S-CoV2 geimpft. Die Nebenwirkungen der Impfungen wurden jeweils bis zum 21. Tag nach der letzten Impfung aufgezeichnet. Die Nebenwirkungen fielen überwiegend mild (Grad 1) und in wenigen Fällen moderat (Grad 2) aus. Schwere und schwerste Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) traten nicht auf. Bei Probanden, die nur einmal geimpft wurden, traten Nebenwirkungen in der rAd26-Gruppe tendenziell häufiger auf, verliefen jedoch nicht schwerer. Bei Probanden, die zweimal geimpft wurden, traten die meisten Nebenwirkungen nach der zweiten Impfung auf. Die gemeinsame Auswertung beider Studien ergab als häufigste systemische Reaktionen Fieber (unter  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (53 %), Kopfschmerzen (42 %), Müdigkeit (28 %) und Muskel- und Gelenkschmerzen (25 %). Die häufigste lokale Nebenwirkung waren Schmerzen an der Einstichstelle (58 %) [4].

Zu einer Phase-III-Studie an Erwachsenen ab 18 Jahren liegen derzeit vorläufige Ergebnisse vor. Die Probanden wurden im Abstand von 21 Tagen zunächst i. m. mit  $10^{11}$  vp des rAd26-S-CoV2 und anschließend mit der gleichen Dosis des rAd5-S-CoV2 geimpft. Dabei erhielten 16427 Probanden mindestens die erste Impfung, 14964 davon wurden mit beiden Impfviren geimpft. Bei 45 der 16427 Probanden (0,3 %) gab es klinische Komplikationen des Schweregrads 4, darunter 3 Todesfälle, die allerdings nicht ursächlich auf die Impfung zurückzuführen waren. Der Anteil an Personen mit klinischen Komplikationen dieses Schweregrads in der Placebogruppe, denen lediglich die Pufferlösung des Impfstoffes injiziert wurde, war mit 0,4 % vergleichbar. Die übrigen Nebenwirkungen waren überwiegend mild bis moderat [5].

Der Kombinationsimpfstoff mit den zwei rekombinanten Adenoviren ist bereits in mehr als 60 Ländern zugelassen. Zwei Beobachtungsstudien im Rahmen von nationalen Impfkampagnen sind auf einem *preprint*-Server erschienen. In Argentinien wurden 707 Angestellte eines Krankenhauses zu ihren Symptomen nach der Erstimpfung mit rAd26-S-CoV2 befragt. 683 davon machten Angaben. Nebenwirkungen traten bei 487 der Befragten (71 %) auf, wobei diese meistens mild bis moderat ausfielen. 25 Personen (5 %) nahmen ärztliche Hilfe in Anspruch, davon wurde eine (0,2 %) ins Krankenhaus aufgenommen. Nebenwirkungen traten bei Frauen und Personen mit einem Alter unter 55 Jahren häufiger auf [6]. In der zweiten Studie wurden in San Marino 2558 Personen im Alter von 18 bis 89 Jahren zu ihren Symptomen nach der Impfung befragt. 1288 der Personen hatten bereits beide Impfstoffkomponenten erhalten. Insgesamt beschrieben 53 % der Personen nach der ersten und 67 % nach zweiten Impfung Nebenwirkungen. Diese fielen wiederum überwiegend mild bis moderat aus und traten bei Jüngeren häufiger auf. 20 (0,8 %) bzw. 17 (1,3 %) Personen zeigten nach der ersten bzw. zweiten Impfung schwere Nebenwirkungen. Schwerste Nebenwirkungen traten bei 8 bzw. 4 Personen (jeweils 0,3 %) auf [7]. Die Art der Nebenwirkungen entsprach bei beiden Studien denen, die in der klinischen Studie der Phase I/II beschrieben wurden.

Ein vergleichbarer Ad26-basierter Impfstoff gegen SARS-CoV-2 wurde kürzlich durch die EU-Kommission zugelassen. Das in ihm enthaltene rekombinante Adenovirus Ad26.COVS1 wurde von der ZKBS der Risikogruppe 1 zugeordnet (Az. 45242.0180, Juli 2020).

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden die rekombinanten Adenoviren rAd5-S-CoV2 und rAd26-S-CoV2 als gentechnisch veränderte Organismen der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

## Begründung

Die rekombinanten Adenoviren rAd5-S-CoV2 und rAd26-S-CoV2 sind replikationsdefekte Viren, die ein Gen von SARS-CoV-2 ohne eigenes Gefährdungspotenzial tragen und als Bestandteile eines Kombinationsimpfstoffs gegen SARS-CoV-2 außerhalb der EU zugelassen sind. Die zwei Impfviren waren in klinischen Studien gut verträglich und riefen meist nur milde oder moderate Nebenwirkung hervor.

## Hinweis

Aufgrund der Möglichkeit einer homologen Rekombination und der damit einhergehenden Aufhebung des Replikationsdefekts handelt es sich bei der Herstellung von rAd5-S-CoV2-Partikeln in HEK293-Zellen um eine gentechnische Arbeit der **Sicherheitsstufe 2**. Mit den rAd5-S-CoV2-Partikeln kann erst dann unter Bedingungen der Sicherheitsstufe 1 umgegangen werden, wenn gezeigt ist, dass (unter Berücksichtigung der nach den europäischen Produktionsstandards für Arzneimittel zulässigen Nachweisgrenze) keine replikationskompetenten Adenoviren vorliegen.

## Literatur

1. **Heim A** (2020). Adenovirusinfektionen: Bunttes Bild von Krankheiten durch eine Vielzahl von Virustypen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1–9.
2. **Baker AT, Mundy RM, Davies JA, Rizkallah PJ, Parker AL** (2019). Human adenovirus type 26 uses sialic acid-bearing glycans as a primary cell entry receptor. *Sci Adv* **5**(9):eaax3567.
3. **Louis N, Eveleigh C, Graham FL** (1997). Cloning and sequencing of the cellular-viral junctions from the human adenovirus type 5 transformed 293 cell line. *Virology* **233**(2):423–9.
4. **Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, Grousova DM, Erokhova AS, Kovyrshina AV, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Lubenets NL, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Morozova LF, Smolyarchuk EA, Kryukov EV, Babira VF, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL** (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet* **396**(10255):887–97.
5. **Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL** (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* **397**(10275):671–81.

6. **Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Golde MB, González MI, Asprea V, Staneloni I, Vidal G, Silveira M, Zingoni P, Aliperti V, Michelangelo H, Figar S** (2021). Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. *medRxiv* 2021.02.03.21251071
7. **Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M, Barvas E, Guttman S, Messina R, Poluzzi E, Raschi E, Riccardi R, Fantini MP, La Fauci G, Gori D** (2021). ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino: an observational study using active surveillance. *medRxiv* 2021.05.03.21256509