

Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung der rekombinanten Ad26-basierten Impfviren Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol und Ad26.RSV.preF

gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Die vier rekombinanten Impfviren Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol und Ad26.Mos2.Gag-Pol und das rekombinante Impfvirus Ad26.RSV.preF beruhen auf dem Adenovirus (Ad) 26, welches 1956 erstmals aus einem Analabstrich eines neun Monate alten Jungen isoliert wurde [1]. Ad26 gehört zur Spezies *Human mastadenovirus D*. Viren dieser Spezies sind noch relativ wenig erforscht, ihnen werden hauptsächlich gastrointestinale und konjunktivale Infektionen zugeschrieben [2]. Ad26 ist der Risikogruppe 2 zugeordnet.

Der Ad26-basierte Vektor, der allen fünf Viren zu Grunde liegt, ist durch die Deletion der E1-Genregion (bp 463 – 3364) auf nicht komplementierenden Zellen replikationsdefekt. Zudem wurde die E3-Genregion (bp 26.690 – 30.682) deletiert. Die in dieser Region kodierten Gene sind für die *in vitro*-Replikation des Virus nicht nötig, kodieren aber für immunmodulierende Faktoren. Der *open reading frame 6* (ORF6) der E4-Region wurde durch den homologen Bereich aus dem Adenovirus 5 (Ad5) ersetzt. In die E1-Region wurde jeweils ein synthetisch hergestellter Nukleinsäureabschnitt unter Kontrolle des Zytomegalievirus-Promotors und des SV40-poly(A)-Signals eingefügt, um Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol oder Ad26.RSV.preF zu erhalten. Zur Herstellung der Ad26-basierten Viren wird eine rekombinante Zelllinie genutzt, welche die für die Replikation notwendige E1-Genregion von Ad5 zur Verfügung stellt und aufgrund von fehlenden Homologien keine homologe Rekombination zu replikationskompetenten Viren ermöglicht [3, 4].

Die Impfviren Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol und Ad26.Mos2.Gag-Pol sind Bestandteil des potentiellen Impfstoffs Ad26.Mos4.HIV, der gegen das *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1), gerichtet ist. Die Viren tragen als Transgen mosaikartig angeordnete Nukleinsäureabschnitte, welche die hohe Sequenzdiversität von HIV-1 abbilden sollen. Die Nukleinsäureabschnitte kodieren entweder für Fragmente des HIV-1 Hüllproteins Env (Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env) oder für die durch *gag-pol* kodierten Proteine, bei denen die enzymatischen Funktionen nicht kodiert sind. Mos1 und Mos2 stellen hierbei jeweils verschiedene Anordnungen dar. Bei Ad26.Mos2S.Env wurden Nukleinsäureabschnitte des HIV-1-Subtyps C verwendet, in Ad26.Mos1.Env wurden Nukleinsäureabschnitte basierend auf den Subtypen B und CRF01_AE genutzt [5].

Ad26.RSV.preF enthält das Gen für das F-Protein des Respiratorischen Syncytial-Virus (RSV, Spezies *Human orthopneumovirus*) des Stammes A2 in der *prefusion*-Konformation (preF) und soll als Impfstoff gegen RSV-Infektionen der Atemwege eingesetzt werden. Das F-Protein gewährleistet als Fusionsprotein die Verschmelzung der viralen Membran mit der Zellmembran, wobei es seine Konformation von der instabilen preF-Konformation zur stabileren

postfusion (postF)-Konformation ändert. Die preF-Konformation ruft eine stärkere Bildung neutralisierender Antikörper hervor, weswegen sie in Ad26.RSV.preF durch drei Aminosäureaustausche (N67I, S215P und D486N) stabilisiert wird [6]. Zudem wurden die Aminosäureaustausche K66E und I76V vorgenommen, die von zirkulierenden RSV-Stämmen stammen und die antigenen Eigenschaften des F-Proteins verstärken sollen.

Zu Ad26-basierten Impfstoffen liegen bereits Daten aus einer Vielzahl an klinischen Studien vor, z. B. für Impfstoffkandidaten gegen HIV-1 (Ad26.ENVA01) [7], *Plasmodium falciparum* (klinische Studie NCT01397227), humane Papillomviren (klinische Studie NCT03610581) und Filoviren (klinische Studie NCT02860650). Zudem wurden bereits zwei Impfstoffe zugelassen, die auf dem gleichen Ad26-Vektorrückgrat basieren. Dabei handelt es sich um den Ebola-Impfstoff Ad26.ZEBOV, der 2020 die Marktzulassung durch die Europäische Kommission erhalten hat [8], und den COVID-19-Impfstoff Ad26.COVS, der im März 2021 in der EU zugelassen wurde [9]. Für beide Impfstoffe stehen umfangreiche klinische Daten zur Verfügung. Ad26.ZEBOV trägt das Glykoprotein des Zaire Ebolavirus und wird in einem heterologen zwei-Dosis-Vakzinierungsmodell mit einem modifizierten Vacciniavirus Ankara-basierten Präparat (Impfungen mit mehreren Wochen Abstand) verabreicht. In klinischen Studien waren die unerwünschten Ereignisse meistens mild bis moderat und entsprachen denen für andere Ad26-basierte Impfstoffe [10, 11]. In einer Studie wurde bei 24 der 75 Prüfungsteilnehmer als nicht erwartetes unerwünschtes Ereignis eine verringerte Neutrophilen-Anzahl beobachtet. Diese normalisierte sich nach sieben Tagen [12]. *Serious adverse events* traten nach der Gabe von Ad26.ZEBOV nicht auf. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur zog für sein positives Gutachten Daten von 3367 Prüfungsteilnehmern heran [8]. Ad26.COVS enthält das Gen für das Spike-Protein des *Severe acute respiratory syndrom-related coronavirus*, Virus SARS-CoV-2. Die Sicherheit des Impfstoffs wurde anhand einer Studie der Phase 3 mit 21.895 erwachsenen Prüfungsteilnehmern bewertet. Es traten ebenfalls hauptsächlich milde bis moderate unerwünschte Ereignisse auf, die von kurzer Dauer waren [9]. Dieser Impfstoff wurde durch die ZKBS bereits der Risikogruppe 1 zugeordnet (Az. 45242.0180).

Für Ad26.Mos4.HIV liegen Daten aus ersten klinischen Studien vor. In den Studien wurde ein potentieller Impfstoff (Ad26.Mos.HIV) bestehend aus Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol und Ad26.Mos2.Gag-Pol zusammen mit einem Modifizierten Vacciniavirus Ankara in einer heterologen Impfstrategie genutzt. Für Ad26.Mos.HIV wurden unerwünschte Ereignisse wie Schmerzen an der Einstichstelle, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Kopfschmerzen beobachtet, die nach wenigen Tagen wieder verschwanden [13, 14]. Eine weitere Studie untersuchte Ad26.Mos.HIV in Kombination mit gp140 als Adjuvans (NCT02685020) und parallel in einer Studie an Rhesusaffen. Bei den Prüfungsteilnehmern war der potentielle Impfstoff immunogen und es traten bekannte Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Muskelschmerzen und Frösteln auf. Die Rhesusaffen wiesen eine vergleichbare Immunität auf. Nach der Impfung sank bei ihnen die Wahrscheinlichkeit, sich bei Kontakt mit dem heterologen *Simian-human immunodeficiency heterologous virus* (SHIV) anzustecken, um 83 % [15].

Auch für Ad26.RSV.preF liegen Daten aus klinischen Studien vor. Ad26.RSV.preF war bei älteren Personen immunogen und rief nach Dosierungen von 5×10^{10} oder 1×10^{11} viralen Partikeln milde bis moderate transiente unerwünschte Ereignisse hervor [16]. In einer weiteren Studie wurde Ad26.RSV.preF in Kombination mit einem saisonalen Influenza-Impfstoff verabreicht, wobei zwischen den Verabreichungen vier Wochen lagen. Ad26.RSV.preF war auch in dieser Studie gut verträglich, es traten transiente milde bis moderate Nebenwirkungen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Frösteln) auf [17].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang 1 GenTSV werden die rekombinanten Adenoviren Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol und Ad26.Mos2.Gag-Pol sowie Ad26.RSV.preF als gentechnisch veränderte Organismen der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Die rekombinanten Adenoviren Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol und Ad26.Mos2.Gag-Pol sowie Ad26.RSV.preF sind replikationsdefekte Viren, die Nukleinsäureabschnitte ohne Gefährdungspotential von HIV-1 bzw. RSV tragen. Rekombinante Viren mit demselben Vektorrückgrat, die als Impfstoffe gegen das Zaire Ebolavirus und gegen SARS-CoV-2 eingesetzt werden, sind bereits als Arzneimittel in der EU zugelassen. Diese Impfstoffe wie auch Ad26.Mos4.HIV und Ad26.RSV.preF waren in klinischen Studien gut verträglich und riefen meist nur milde oder moderate unerwünschte Ereignisse hervor.

Literatur

1. **ROSEN L, BARON S, BELL JA** (1961). Four newly recognized adenoviruses. *Proc Soc Exp Biol Med* **107**:434–7.
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. **Fallaux FJ, Bout A, van der Velde I, van den Wollenberg DJ, Hehir KM, Keegan J, Auger C, Cramer SJ, van Ormondt H, van der Eb AJ, Valerio D, Hoebe RC** (1998). New helper cells and matched early region 1-deleted adenovirus vectors prevent generation of replication-competent adenoviruses. *Hum Gene Ther* **9**(13):1909–17.
4. **Custers J, Kim D, Leyssen M, Gurwith M, Tomaka F, Robertson J, Heijnen E, Condit R, Shukarev G, Heerwegh D, van Heesbeen R, Schuitemaker H, Douoguih M, Evans E, Smith ER, Chen RT** (2020). Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine* **39**(22):3081–101.
5. **Baden LR, Stieh DJ, Sarnecki M, Walsh SR, Tomaras GD, Kublin JG, McElrath MJ, Alter G, Ferrari G, Montefiori D, Mann P, Nijs S, Callewaert K, Goepfert P, Edupuganti S, Karita E, Langedijk JP, Wegmann F, Corey L, Pau MG, Barouch DH, Schuitemaker H, Tomaka F, Ake JA, Buchbinder S, Buleza K, Cohen KW, Crowell TA, Euler Z, Frank I, Goedhart D, Keefer M, Kelly C, Mayer K, Nkolola J, Peter L, Robb ML, Roupheal N, Scheppler L, Sobieszczyk M, van Tieu H** (2020). Safety and immunogenicity of two heterologous HIV vaccine regimens in healthy, HIV-uninfected adults (TRAVERSE): a randomised, parallel-group, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2a study. *The Lancet HIV* **7**(10):e688-e698.
6. **Krarup A, Truan D, Furmanova-Hollenstein P, Bogaert L, Bouchier P, Bisschop IJM, Widjojoatmodjo MN, Zahn R, Schuitemaker H, McLellan JS, Langedijk JPM** (2015). A highly stable prefusion RSV F vaccine derived from structural analysis of the fusion mechanism. *Nat Commun* **6**:8143.
7. **Baden LR, Walsh SR, Seaman MS, Tucker RP, Krause KH, Patel A, Johnson JA, Kleinjan J, Yanosick KE, Perry J, Zablowsky E, Abbink P, Peter L, Lampietro MJ, Cheung A, Pau MG, Weijtens M, Goudsmit J, Swann E, Wolff M, Loblein H, Dolin R, Barouch DH** (2013). First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). *J Infect Dis* **207**(2):240–7.
8. **Committee for Medicinal Products for Human Use** (2020). New vaccine for prevention of Ebola virus disease recommended for approval in the European Union. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-recommended-approval-european-union>. Besucht am 24. März 2021.

9. **Europäische Arzneimittel-Agentur** (2021). COVID-19 Vaccine Janssen. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>. Besucht am 24. März 2021.
10. **Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, Kapiga S, Grosskurth H, Kalluvya S, Bockstal V, Anumendem D, Luhn K, Robinson C, Douoguih M, Watson-Jones D** (2019). Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis* **220**(1):46–56.
11. **Mutua G, Anzala O, Luhn K, Robinson C, Bockstal V, Anumendem D, Douoguih M** (2019). Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccine Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis* **220**(1):57–67.
12. **Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, Clutterbuck EA, Campbell D, Plested E, Nuthall E, Voysey M, Silva-Reyes L, McElrath MJ, Rosa SC de, Frahm N, Cohen KW, Shukarev G, Orzabal N, van Duijnhoven W, Truyers C, Bachmayer N, Splinter D, Samy N, Pau MG, Schuitemaker H, Luhn K, Callendret B, van Hoof J, Douoguih M, Ewer K, Angus B, Pollard AJ, Snape MD** (2016). Safety and Immunogenicity of Novel Adenovirus Type 26- and Modified Vaccinia Ankara-Vectored Ebola Vaccines: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**(15):1610–23.
13. **Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, Michael NL, Peter L, Nkolola JP, Borducchi EN, Chandrashekar A, Jetton D, Stephenson KE, Li W, Korber B, Tomaras GD, Montefiori DC, Gray G, Frahm N, McElrath MJ, Baden L, Johnson J, Hutter J, Swann E, Karita E, Kibuuka H, Mpendo J, Garrett N, Mngadi K, Chinyenze K, Priddy F, Lazarus E, Laher F, Nitayapan S, Pitisuttithum P, Bart S, Campbell T, Feldman R, Lucksinger G, Borremans C, Callewaert K, Roten R, Sadoff J, Scheppler L, Weijtens M, Feddes-de Boer K, van Manen D, Vreugdenhil J, Zahn R, Lavreys L, Nijs S, Tolboom J, Hendriks J, Euler Z, Pau MG, Schuitemaker H** (2018). Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *The Lancet* **392**(10143):232–43.
14. **Colby DJ, Sarnecki M, Barouch DH, Tipsuk S, Stieh DJ, Kroon E, Schuetz A, Intasan J, Sacdalan C, Pinyakorn S, Grandin P, Song H, Tovanabutra S, Shubin Z, Kim D, Paquin-Proulx D, Eller MA, Thomas R, Souza M de, Wiczorek L, Polonis VR, Pagliuzza A, Chomont N, Peter L, Nkolola JP, Vingerhoets J, Truyers C, Pau MG, Schuitemaker H, Phanuphak N, Michael N, Robb ML, Tomaka FL, Ananworanich J** (2020). Safety and immunogenicity of Ad26 and MVA vaccines in acutely treated HIV and effect on viral rebound after antiretroviral therapy interruption. *Nat Med* **26**(4):498–501.
15. **Stephenson KE, Wegmann F, Tomaka F, Walsh SR, Tan CS, Lavreys L, Ansel JL, Kanjilal DG, Jaegle K, Nkolola JP, Peter L, Fogel R, Bradshaw C, Tyler A, Makoni T, Howe L, Quijada D, Chandrashekar A, Bondzie EA, Borducchi EN, Yanosick KE, Hendriks J, Nijs S, Truyers C, Tolboom J, Zahn RC, Seaman MS, Alter G, Stieh DJ, Pau MG, Schuitemaker H, Barouch DH** (2020). Comparison of shortened mosaic HIV-1 vaccine schedules: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial (IPCAVD010/HPX1002) and a preclinical study in rhesus monkeys (NHP 17–22). *The Lancet HIV* **7**(6):e410–e421.
16. **Williams K, Bastian AR, Feldman RA, Omoruyi E, Paepe E de, Hendriks J, van Zeeburg H, Godeaux O, Langedijk JPM, Schuitemaker H, Sadoff J, Callendret B** (2020). Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.preF) in Adults Aged ≥60 Years. *J Infect Dis* **222**(6):979–88.
17. **Sadoff J, Paepe E de, Haazen W, Omoruyi E, Bastian AR, Comeaux C, Heijnen E, Strout C, Schuitemaker H, Callendret B** (2021). Safety and Immunogenicity of the Ad26.RSV.preF Investigational Vaccine Coadministered With an Influenza Vaccine in Older Adults. *J Infect Dis* **223**(4):699–708.