

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung des
rekombinanten Adenovirus-basierten Impfvirus Ad26.ZEBOV
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Bei Ad26.ZEBOV handelt es sich um ein replikationsdefektes humanes Adenovirus des Serotyps 26 (Ad26), welches das Gen für das Glykoprotein (GP) des Zaire-Ebolavirus (ZEBOV) enthält. Ad26 gehört zur Spezies *Human mastadenovirus D* und wurde 1956 erstmals aus einem Analabstrich eines neun Monate alten Jungen isoliert [1]. In den wenigen bislang veröffentlichten Studien wurden bei Infektionen mit Viren der Spezies gastrointestinale Symptome und Bindehautentzündungen beobachtet [2]. Ad26 ist als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der Risikogruppe 2 zugeordnet.

Im Vergleich zum wildtypischen Virus ist bei Ad26.ZEBOV die E1-Genregion vollständig sowie die E3-Genregion teilweise deletiert. Die Deletion der E1-Genregion verursacht den Replikationsdefekt des Impfvirus. An der Genomposition des E1-Gens wurde der kodierende Nukleinsäureabschnitt des vollständigen ZEBOV-GP eingesetzt. Die Expression des Proteins steht unter Kontrolle des Cytomegalovirus-Promotors. Darüber hinaus wurde der ORF6/7 innerhalb der E4-Genregion durch den homologen Nukleinsäureabschnitt des Humanen Adenovirus 5 (Ad5) ersetzt. Zur Herstellung von Ad26.ZEBOV-Partikeln wird die rekombinante Zelllinie PER.C6 genutzt. Es handelt sich dabei um eine humane embryonale Retinazelllinie, die durch Einbringen eines Plasmids mit dem E1-Gen des Ad5 transformiert wurde. Durch die Expression der zwei Genprodukte E1A und E1B wird der Replikationsdefekt des Genoms von Ad26.ZEBOV komplementiert, so dass von den Zellen replikationsdefekte adenovirale Partikel abgegeben werden. Eine Wiederherstellung der Replikationsfähigkeit des Adenovirus durch Rekombination ist nicht zu erwarten, da Homologien zum in der Zelllinie vorliegenden adenoviralen Genomabschnitt fehlen [3].

Ad26.ZEBOV wurde in der EU am 1. Juli 2020 als Impfstoff gegen das Zaire-Ebolavirus zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von einem Jahr zugelassen. Da ZEBOV in Europa nicht endemisch ist, bleibt die tatsächliche Anwendung des Impfstoffs innerhalb der EU jedoch i. d. R. auf Mitarbeiter in Forschungslaboren und medizinisches Personal beschränkt. Zur Sicherheit des Impfstoffs hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) elf klinische Studien der Phasen I, II und III zusammengefasst [4]. Davon sind die Ergebnisse von vier Phase-I- und einer Phase-II-Studie inzwischen in medizinischen Fachzeitschriften erschienen [5–9]. Die Auswertung der Daten von 1901 gesunden Erwachsenen und 649 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, die jeweils zunächst intramuskulär (i. m.) mit 5×10^{10} Vektorpartikeln des Ad26.ZEBOV und nach mindestens 28 Tagen i. m. mit 10^8 Infektionseinheiten eines auf dem Modifizierten

Vacciniavirus Ankara (MVA) basierten zweiten Ebola-Impfstoffkandidaten (als MVA-BN-Filo ebenfalls am 1. Juli 2020 zugelassen) geimpft wurden, ergab insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil. Lokale Nebenwirkungen traten bei 51 % der Erwachsenen und 27 % der Kinder und Jugendlichen auf. Dabei war die häufigste lokale Nebenwirkung Schmerzen an der Einstichstelle (48 % bzw. 24 %). Systemische Nebenwirkungen traten bei 67 % der Erwachsenen und 37 % der Kinder und Jugendlichen auf. Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen¹ waren Erschöpfung (46 % bzw. 15 %), Kopf- (45 % bzw. 24 %) und Muskelschmerzen (37 % bzw. 8 %) sowie Schüttelfrost (24 % bzw. 10 %). Die Nebenwirkungen fielen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen überwiegend mild bis moderat aus und dauerten nur wenige Tage an. Schwere systemische Nebenwirkungen traten bei 4 % der Erwachsenen und 1 % der Kinder und Jugendlichen auf. Der Anteil der verschiedenen schweren Nebenwirkungen spiegelte dabei etwa die relativen Häufigkeiten der systemischen Nebenwirkungen insgesamt wider. Bei den unerwarteten schweren Nebenwirkungen gab es nach einer Impfung mit Ad26.ZEBOV keinen Unterschied zur Placebo-Gruppe. Bei einem Probanden wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen der Impfung mit Ad26.ZEBOV und einer Small-Fiber-Neuropathie gesehen. Auch unter Einbeziehung weiterer Probanden, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus infiziert waren oder bei denen bei der Reihenfolge der Impfstoffe oder dem Abstand zwischen den Impfungen vom Standardprotokoll abgewichen wurde, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen. Bei zweimaliger Impfung mit Ad26.ZEBOV im Abstand von 14 Tagen erhöhte sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen [4].

Das für Ad26.ZEBOV verwendete Vektorrückgrad wird auch für verschiedene andere Impfviren eingesetzt. Dazu zählen auch die bereits von der ZKBS der Risikogruppe 1 zugeordneten Impfviren Ad26.COVS1 (Az. 45242.0180, Juli 2020), Ad26.Mos2S.Env, Ad26.Mos1.Env, Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol und Ad26.RSV.preF (alle Az. 45242.0188, April 2021). Mit rAd26-S-CoV2 wurde von der ZKBS zudem ein weiteres auf dem Ad26-basierendes Impfvirus der Risikogruppe 1 zugeordnet (Az. 45242.0193, Juni 2021). Alle diese Impfviren erwiesen sich in klinischen Studien als gut verträglich.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV wird das rekombinante Adenovirus Ad26.ZEBOV als gentechnisch veränderter Organismus der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Das rekombinante Adenovirus Ad26.ZEBOV ist ein replikationsdefektes Virus, das ein Gen vom ZEBOV ohne eigenes Gefährdungspotenzial trägt. Das Impfvirus ist für Erwachsene und Kinder ab einem Alter von einem Jahr in der EU zugelassen. Das Impfvirus war in klinischen Studien gut verträglich und rief meist nur milde oder moderate Nebenwirkungen hervor.

¹ Die Angaben zu spezifischen systemischen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen beziehen sich gemäß den Definitionen in den Studien auf Kinder ab einem Alter von 4 Jahren.

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, Hoeben 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. **Committee for Medicinal Products for Human Use** (2020). Zabdeno : EPAR - Public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zabdeno-epar-public-assessment-report_en.pdf. Besucht am 17. Juni 2021.
5. **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.
6. **Goldstein N, Bockstal V, Bart S, Luhn K, Robinson C, Gaddah A, Callendret B, Douoguih M** (2020). Safety and immunogenicity of heterologous and homologous two dose regimens of Ad26- and MVA-vectored ebola vaccines: A randomized, controlled phase 1 study. *J Infect Dis* **jiaa586**
7. **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, Truysers 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.
8. **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.
9. **Pollard AJ, Launay O, Lelievre J-D, Lacabaratz C, Grande S, Goldstein N, Robinson C, Gaddah A, Bockstal V, Wiedemann A, Leyssen M, Luhn K, Richert L, Bétard C, Gibani MM, Clutterbuck EA, Snape MD, Levy Y, Douoguih M, Thiebaut R, McShane C, Callendret B, Dincq S, Ferrault C, Chai SP, Gyselen MP, van Looveren M, van Ballert S, Cnodder T de, Roza L, Forcheh C, Stevens K, Mastrandrea C, Ridder S de, Gundluru R, Swales N, Errijegers V, Willems W, Roorda V, Orzabal N, Assenberg M, Vialatte K, Rembliez F, Porcar E, Ottavi A, Destandau E, Schwimmer C, Moinot L, Wallet C, Allais F, Savel H, Nedjaai N, Maugard A, Lenzi N, Loulergue P, Bahuaud M, Lainé F, Laviolle B, Boissel N, Thébaud E, Vallée D, Nicolas J-F, Gilbert S, Dahel K, Sagorny K, Lucht F, Paul S, Haccourt Chanavat A, Charra F, Mutter C, Lambour M, Muller C, Hutt-Clauss A, Aranda O, Bernard L, Gissot V, Hallouin-Bernard M-C, Goudeau A, Suzzoni S, Auostin E, Brick L, Lopez-Zaragoza J-L, Melic G, Carvalho M, Chesnel C, Hocini H, Wiedemann A, Hanot L, Rieux V, Puri A, Adeloye T, Boyce M, Dennison J, Loewenstein I, Sahgal O, van den Berg F, Calvert W, Faldon M, McClain B, Newell M-L, Molenberghs G** (2021). Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observer-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* **21**(4):493–506.