

Az. 45242.0181

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des rekombinanten Adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Die Spezies *Human mastadenovirus E* umfasst mehrere Serotypen, u. a. das humane Adenovirus (Ad) 4 und ist der Risikogruppe 2 zugeordnet. Das Isolat Chimpanzee adenovirus Y25 (ChAdY25) wurde 1969 aus Schimpansen isoliert und ist eng mit dem humanen Ad4 verwandt [1, 2].

Zur Herstellung eines Impfvektors wurde das Adenovirus ChAdY25 aus Schimpansen verwendet und die Regionen *E1* und *E3* entfernt. Durch diese Deletionen ist das Virus replikationsdefekt. Zusätzlich wurden in der *E4*-Region die *open reading frames* (ORF) *Orf4*, *Orf6* und *Orf6/7* durch die entsprechenden Nukleinsäureabschnitte von Ad5 (Spezies *Human mastadenovirus C*) ersetzt. In Anlehnung an den Ort der Herstellung (Oxford, UK) wurde dieser Vektor ChAdOx1 genannt [2]. Um einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 herzustellen, wurde in ChAdOx1 ein synthetisch hergestelltes Gen für das SARS-CoV-2 Spike-Protein eingebracht (ChAdOx1 nCoV-19). Das *spike*-Gen wurde für die humane Expression Kodon-optimiert und an seinem 5'-Ende mit der *tissue plasminogen activator (tPA) leader sequence* versehen. Das Gen wurde mittels Gateway-Klonierung in den *E1*-Genlocus eingebracht. Der Vektor wurde mithilfe eines bakteriellen artifiziellen Chromosoms (BAC) in HEK293-Zellen hergestellt, die die für die Replikation notwendige adenovirale *E1*-Genregion zur Verfügung stellen [3].

ChAdOx1 wird als Plattform zur Herstellung verschiedener potenzieller Impfstoffe genutzt, von denen sich die meisten zurzeit in der präklinischen Entwicklung befinden. ChAdOx1 mit den Glykoproteingen des *Rift valley fever virus* (RVFV) wurde bei Schafen, Ziegen, Rindern und Dromedaren getestet [4, 5]. Der ChAdOx1-Vektor mit immunogenen Nukleinsäureabschnitten des Hepatitis-C-Virus rief bei Mäusen eine Immunantwort hervor [6]. ChAdOx1 mit Membran- und Hüllproteingenen des *Zika virus* schützte Mäuse vor einer Infektion [7]. Als Medikament gegen Prostatakrebs wurde ChAdOx1 mit dem Tumorantigen 5T4 im Maus-Tumormodell getestet [8]. Der ChAdOx1-Vektor mit Nukleinsäureabschnitten für Epitope gegen Papillomaviren wurde an Mäusen (in Kombination mit einem Modified vacciniavirus Ankara (MVA)-Vektor mit den gleichen Nukleinsäureabschnitten) untersucht [9]. ChAdOx1 mit dem Gen für das Spike-Protein des *Middle east respiratory syndrome-related coronavirus* (MERS-CoV) wurde an Mäusen, Dromedaren und Rhesusaffen getestet [10–13].

Aus klinischen Studien liegen Ergebnisse für ChAdOx1-basierte Impfstoffe gegen Influenza-A-Viren (FLUAV), *Mycobacterium tuberculosis* und MERS-CoV vor. ChAdOx1 mit dem Nukleoprotein (NP) und dem Matrixprotein 1 (M1) des FLUAV-Subtyps H3N2 (A/Panama/2007/99) wurde zunächst an 15 Prüfungsteilnehmern in Dosierungen von 5×10^8 bis 5×10^{10} viralen Partikeln (vp) getestet, wobei einige Prüfungsteilnehmer zudem eine *boost*-Impfung mit einem MVA-basierten NP + M1-Impfstoff erhielten. Diese erfolgte mit

ausreichendem Abstand zur Verabreichung von ChAdOx1 NP + M1 (sieben bzw. 14 Wochen) [14]. In einer Folgestudie wurde die höchste gut verträgliche Dosis von $2,5 \times 10^{10}$ vp an 73 weitere Prüfungsteilnehmer verabreicht, entweder allein oder in Kombination mit MVA NP + M1, wobei zwischen der ersten und der zweiten Impfung jeweils acht bzw. 52 Wochen lagen [15]. ChAdOx1 85A enthält das mykobakterielle Antigen 85A und wurde an 42 Prüfungsteilnehmern mit Dosierungen zwischen 5×10^9 und $2,5 \times 10^{10}$ vp untersucht. Die höchste Dosis wurde dabei zweimal im Abstand von vier Wochen verabreicht und ggf. erhielten die Prüfungsteilnehmer eine *boost*-Impfung mit einem 85A-exprimierenden MVA [16]. ChAdOx1 MERS wurde an 24 Prüfungsteilnehmern mit Dosierungen zwischen 5×10^9 bis 5×10^{10} vp getestet [17]. Bei allen diesen klinischen Studien waren die ChAdOx1-Impfstoffe gut verträglich und es traten keine *serious adverse events* (SAE) auf. Bei der oben beschriebenen Erprobung des FLUAV-Impfstoffs ChAdOx1 NP + M1 wurden in der höchsten Dosisgruppe (5×10^{10} vp) bei drei von sechs Prüfungsteilnehmern jedoch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*severe adverse events*) beobachtet, die bei zwei Prüfungsteilnehmern als nicht akzeptierbar für eine prophylaktische Impfung eingestuft wurden. Deswegen wurde eine Dosis von $2,5 \times 10^{10}$ vp für weitere klinische Studien festgelegt [14]. Die meisten mit ChAdOx1-basierten Impfstoffen in Verbindung gebrachten unerwünschten Ereignisse waren jedoch mild bis moderat und verschwanden spontan wieder. Dabei handelte es sich um lokale Reaktionen wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Jucken und Wärme an der Einstichstelle sowie systemische Reaktionen wie Fieber, Gelenk- und Muskelschmerzen, Müdigkeit, Unwohlsein, Übelkeit, Kopfschmerzen [14–17] oder hämatologische Ereignisse wie etwa Leuko-, Neutro- oder Thrombozytopenie [16].

Zurzeit werden weitere klinische Studien mit Prüfprodukten durchgeführt, die auf ChAdOx1 basieren. Dabei handelt es sich um eine Studie mit dem potentiellen Impfstoff ChAdOx1 5T4 gegen Prostatakrebs, der zusammen mit einem Antikörper gegen den Checkpoint-Inhibitor PD-L1 getestet wird (EudraCT-Nummer 2017-001992-22) sowie Studien mit ChAdOx1-basierten Impfstoffen zur Behandlung von HIV-Infektionen und zur Impfung gegen Malaria (EudraCT-Nummern 2018-002125-30 und 2017-001049-28). Momentan liegen jedoch noch keine Daten dieser klinischen Studien vor.

Für ChAdOx1 nCoV-19 selbst liegen bisher nur erste präklinische Daten für Mäuse und Primaten vor, die auf dem *preprint*-Server bioRxiv veröffentlicht wurden. Demnach entwickelten Mäuse nach der Verabreichung von ChAdOx1 nCoV-19 eine robuste humorale und zelluläre Immunantwort. Rhesusaffen, die eine Dosis von $2,5 \times 10^{10}$ vp erhalten hatten, bildeten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit einem rekombinanten ChAdOx1-Vektor mit einem *gfp*-Gen (ChAdOx1 GFP) behandelt wurde, neutralisierende Antikörper und eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen das Spike-Protein. Nach einer *challenge* mit $2,6 \times 10^6$ TCID₅₀ (*tissue culture infection dose 50*) SARS-CoV-2 über die oberen und unteren Atemwege hatten alle mit ChAdOx1 nCoV-19 geimpften Tiere einen guten klinischen Allgemeinzustand, während die mit ChAdOx1 GFP behandelten Tiere eine erhöhte Respirationsrate aufwiesen. Die Menge viraler RNA wurde in der Lungenflüssigkeit (gewonnen durch bronchoalveoläre Lavage), im Lungengewebe nach Nekropsie sowie in Nasenabstrichen bestimmt. Dabei wurde sowohl genomische RNA (gRNA) als auch subgenomische RNA (sgRNA), die auf virale RNA-Synthese hindeutet, nachgewiesen. In der Lunge wurden gRNA und sgRNA bei den geimpften Tieren seltener als bei den Kontrolltieren detektiert; in der Lungenflüssigkeit der geimpften Tiere war sgRNA gar nicht nachweisbar. In Nasenabstrichen an Tag 0, 1, 3, 5 und 7 nach der Infektion wurde gRNA jedoch bei allen Tieren nachgewiesen, wobei die nachgewiesene Menge an Tag 3 am größten war. Demnach ist auch nach einer Impfung mit einer Ausscheidung viraler Partikel zu rechnen. Die Lungen der geimpften Tiere zeigten bei Nekropsie keine Anzeichen einer viralen Pneumonie, weswegen nicht von einer durch die Impfung hervorgerufenen Antikörper-vermittelten Steigerung der Pathogenität auszugehen ist [3]. Auf Basis dieser Daten wurde die erste klinische Studie der Phase 1/2 mit ChAdOx1 nCoV-

19 am 23. April 2020 im Vereinigten Königreich initiiert, die 1112 erwachsene Prüfungsteilnehmer umfassen soll (EudraCT-Nummer 2020-001072-15). Eine weitere Studie der Phase 2/3 untersucht ChAdOx1 nCoV-19 an weiteren 10560 Prüfungsteilnehmern im Vereinigten Königreich und umfasst auch ältere Personen (> 65 Jahre) und Kinder (zwei bis elf Jahre) (EudraCT-Nummer 2020-001228-32).

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das rekombinante Adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 als gentechnisch veränderter Organismus der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

Begründung

Das rekombinante Adenovirus ChAdOx1 nCoV-19 ist ein replikationsdefizientes Virus, welches ein Gen von SARS-CoV-2 ohne eigenes Gefährdungspotenzial trägt und als Impfstoff gegen SARS-CoV-2 getestet werden soll. Impfstoffe basierend auf dem Vektor ChAdOx1 sind präklinisch bereits gut erforscht. Es liegen zudem klinische Daten von ChAdOx1-basierten Impfstoffen gegen FLUAV, *Mycobacterium tuberculosis* und MERS-CoV von derzeit 154 Prüfungsteilnehmern vor. Die ChAdOx1-basierten Impfstoffe waren gut verträglich, mit meist milden oder moderaten unerwünschten Ereignissen.

Literatur

1. **Hillis WD, Goodman R** (1969). Serologic classification of chimpanzee adenoviruses by hemagglutination and hemagglutination inhibition. *J Immunol* **103**(5):1089–95.
2. **Dicks MDJ, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, Hill AVS, Cottingham MG** (2012). A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS ONE* **7**(7):e40385.
3. **van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, Avanzato V, Bushmaker T, Flaxman A, Ulaszewska M, Feldmann F, Allen ER, Sharpe H, Schulz J, Holbrook M, Okumura A, Meade-White K, Pérez-Pérez L, Bissett C, Gilbride C, Williamson BN, Rosenke R, Long D, Ishwarbhai A, Kailath R, Rose L, Morris S, Powers C, Lovaglio J, Hanley PW, Scott D, Saturday G, Wit E de, Gilbert SC, Munster VJ** (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv* 2020;2020.05.13.093195.
4. **Warimwe GM, Gesharisha J, Carr BV, Otieno S, Otingah K, Wright D, Charleston B, Okoth E, Elena L-G, Lorenzo G, Ayman E-B, Alharbi NK, Al-dubaib MA, Brun A, Gilbert SC, Nene V, Hill AVS** (2016). Chimpanzee Adenovirus Vaccine Provides Multispecies Protection against Rift Valley Fever. *Sci Rep* **6**:20617.
5. **Stedman A, Wright D, Wichgers Schreur PJ, Clark MHA, Hill AVS, Gilbert SC, Francis MJ, van Keulen L, Kortekaas J, Charleston B, Warimwe GM** (2019). Safety and efficacy of ChAdOx1 RVF vaccine against Rift Valley fever in pregnant sheep and goats. *NPJ Vaccines* **4**:44.
6. **Delft A von, Donnison TA, Lourenço J, Hutchings C, Mullarkey CE, Brown A, Pybus OG, Klenerman P, Chinnakannan S, Barnes E** (2018). The generation of a simian adenoviral vectored HCV vaccine encoding genetically conserved gene segments to target multiple HCV genotypes. *Vaccine* **36**(2):313–21.
7. **López-Camacho C, Abbink P, Larocca RA, Dejnirattisai W, Boyd M, Badamchi-Zadeh A, Wallace ZR, Doig J, Velazquez RS, Neto RDL, Coelho DF, Kim YC, Donald CL, Owsianka A, Lorenzo G de, Kohl A, Gilbert SC, Dorrell L, Mongkolsapaya J, Patel AH, Screaton GR, Barouch DH, Hill AVS, Reyes-Sandoval A** (2018). Rational Zika vaccine design via the

modulation of antigen membrane anchors in chimpanzee adenoviral vectors. *Nat Commun* **9**(1):2441.

8. **Cappuccini F, Pollock E, Stribbling S, Hill AVS, Redchenko I** (2017). 5T4 oncofoetal glycoprotein: an old target for a novel prostate cancer immunotherapy. *Oncotarget* **8**(29):47474–89.
9. **Hancock G, Blight J, Lopez-Camacho C, Kopycinski J, Pocock M, Byrne W, Price MJ, Kemlo P, Evans RI, Bloss A, Saunders K, Kirton R, Andersson M, Hellner K, Reyes-Sandoval A, Dorrell L** (2019). A multi-genotype therapeutic human papillomavirus vaccine elicits potent T cell responses to conserved regions of early proteins. *Sci Rep* **9**(1):18713.
10. **Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, Kupke A, Wells D, Sloan MA, Grehan K, Temperton N, Lambe T, Warimwe G, Becker S, Hill AVS, Gilbert SC** (2017). ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine* **35**(30):3780–8.
11. **Alharbi NK, Qasim I, Almasoud A, Aljami HA, Alenazi MW, Alhafufi A, Aldibasi OS, Hashem AM, Kasem S, Albrahim R, Aldubaib M, Almansour A, Temperton NJ, Kupke A, Becker S, Abu-Obaidah A, Alkarar A, Yoon I-K, Azhar E, Lambe T, Bayoumi F, Aldowerij A, Ibrahim OH, Gilbert SC, Balkhy HH** (2019). Humoral Immunogenicity and Efficacy of a Single Dose of ChAdOx1 MERS Vaccine Candidate in Dromedary Camels. *Sci Rep* **9**(1):16292.
12. **Munster VJ, Wells D, Lambe T, Wright D, Fischer RJ, Bushmaker T, Saturday G, van Doremalen N, Gilbert SC, Wit E de, Warimwe GM** (2017). Protective efficacy of a novel simian adenovirus vaccine against lethal MERS-CoV challenge in a transgenic human DPP4 mouse model. *NPJ Vaccines* **2**:28.
13. **van Doremalen N, Haddock E, Feldmann F, Meade-White K, Bushmaker T, Fischer RJ, Okumura A, Hanley PW, Saturday G, Edwards NJ, Clark MHA, Lambe T, Gilbert SC, Munster VJ** (2020). A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. *Sci Adv* **6**(24):eaba8399.
14. **Antrobus RD, Coughlan L, Berthoud TK, Dicks MD, Hill AV, Lambe T, Gilbert SC** (2014). Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved Influenza A antigens. *Mol Ther* **22**(3):668–74.
15. **Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N, Lugonja B, Clifton L, Qi C, Folegatti PM, Lawrie AM, Roberts R, Graaf H de, Sukhtankar P, Faust SN, Lewis DJM, Lambe T, Hill A, Gilbert SC** (2018). Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine* **29**:146–54.
16. **Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, Harris S, Riste M, Ramon RL, Sheehan S, Thomas Z-RM, Wright D, Stockdale L, Hamidi A, O'Shea MK, Dwivedi K, Behrens HM, Davenne T, Morton J, Vermaak S, Lawrie A, Moss P, McShane H** (2020). A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime - MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine* **38**(4):779–89.
17. **Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, Mair C, Makinson R, Sheridan J, Rohde C, Halwe S, Jeong Y, Park Y-S, Kim J-O, Song M, Boyd A, Tran N, Silman D, Poulton I, Datoo M, Marshall J, Themistocleous Y, Lawrie A, Roberts R, Berrie E, Becker S, Lambe T, Hill A, Ewer K, Gilbert S** (2020). Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* **20**:S1473-3099(20)30160-2.