

## **Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des rekombinanten Adenovirus Ad26.COVS1 gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

### **Allgemeines**

Bei Ad26.COVS1 handelt es sich um ein replikationsdefektes humanes Adenovirus des Serotyps 26 (Ad26), welches das Gen für das Spike-Protein des *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) 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 werden für Viren der Spezies *Human mastadenovirus D* gastrointestinale und konjunktivale Infektionen beschrieben [2]. Ad26 ist der Risikogruppe 2 zugeordnet.

Ad26.COVS1 ist durch die Deletion der E1-Genregion (bp 463 – 3364) replikationsdefekt. Zudem ist die E3-Genregion (bp 26.690 – 30.682) deletiert, deren Transkriptionseinheiten für die *in vitro*-Replikation des Virus nicht nötig sind, aber für immunmodulierende Faktoren kodieren. Der *open reading frame 6* (ORF6) der E4-Region wurde durch den entsprechenden Bereich aus dem Adenovirus 5 (Ad5) ersetzt. In die E1-Region wurde ein synthetisch hergestellter Nukleinsäureabschnitt für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 eingefügt. Dieser wurde geringfügig modifiziert, um das gebildete Protein in der prä-Fusionskonformation zu stabilisieren. Der Spike-Nukleinsäureabschnitt steht unter Kontrolle eines Cytomegalovirus TetO-Promotors und eines SV40 poly(A)-Signals. Zur Herstellung von Ad26.COVS1 wird eine rekombinante komplementierende Zelllinie genutzt, welche die für die Replikation notwendige E1-Genregion von Ad5 zur Verfügung stellt und ein TetR-Element enthält [3].

Ad26-Vektoren werden vielfach zur Herstellung von Impfstoffkandidaten genutzt und wurden in klinischen Prüfungen bereits an mehr als 59.000 Prüfungsteilnehmern getestet. Dazu wurden u. a. folgende potentielle Impfstoffe verwendet: Ad26.ZEBOV (gegen das Zaire Ebolavirus), Ad26.ENVA01, Ad26.Mos.HIV, Ad26.Mos4.HIV (alle gegen das Humane Immundefizienz-Virus, HIV), Ad26.CS.01 (gegen *Plasmodium falciparum*), Ad26.RSV.FA2, Ad26.RSV.preF (gegen das Respiratorische Synzytial-Virus, RSV), Ad26.HPV.16, Ad26.HPV.18 (gegen humane Papillomviren) und Ad26.Filo (gegen Filoviren). Zurzeit werden weltweit in 51 klinischen Studien Ad26-basierte Impfstoffkandidaten untersucht, darunter auch eine Studie mit Ad26.COVS1, die in den USA und in Belgien durchgeführt wird [4].

Die erste klinische Studie mit einem Ad26-basierten Impfstoff (Ad26.ENVA.0 mit einem Nukleinsäureabschnitt für ein modifiziertes gp140-Protein von HIV) erfolgte mit Dosierungen von  $10^9$  bis  $10^{11}$  viralen Partikeln (vp). Bei dieser ersten Studie traten keine *serious adverse events* (SAE) auf. Bei einer Dosis von  $10^{11}$  vp traten unerwünschte Ereignisse wie Unwohlsein, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Frösteln und Lymphopenie auf, die als moderat bis schwer eingestuft wurden, jedoch nur transient waren [5]. In weiteren Studien mit Ad26.ENVA.01 und Ad26.Mos.HIV (trivalente Impfung aus Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol und Ad26.Mos.Env) waren die meisten unerwünschten Ereignisse bei einer Dosis von  $5 \times 10^{10}$  vp

mild bis moderat, in wenigen Fällen auch schwer, und verschwanden nach wenigen Tagen wieder. Beobachtet wurden Reaktionen an der Einstichstelle wie Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz, Juckreiz, Hautausschlag und/oder Verhärtung sowie systemische Reaktionen wie Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Frösteln, Fieber, Unwohlsein, diffuser Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen und/oder Durchfall [6–9]. Der RSV-Impfstoff Ad26.RSV.preF rief bei einer Dosis von  $5 \times 10^{10}$  vp oder  $10^{11}$  vp die gleichen, fast ausschließlich milden oder moderaten und dabei immer transienten unerwünschten Ereignisse hervor [10].

Für den Ebola-Impfstoff Ad26.ZEBOV, der am 01. Juli 2020 die Marktzulassung durch die Europäische Kommission erhalten hat [11], stehen umfangreiche klinische Daten zur Verfügung. Ad26.ZEBOV trägt das Glykoprotein des Zaire Ebolavirus und wird in einem 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 [12, 13]. 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 [14]. *Serious adverse events* traten auch bei Ad26.ZEBOV nicht auf. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur bewertete dazu in seinem positiven Gutachten Daten von 3367 Prüfungsteilnehmern [15].

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das rekombinante Adenovirus Ad26.COVS1 als gentechnisch veränderter Organismus der **Risikogruppe 1** zugeordnet.

## Begründung

Das rekombinante Adenovirus Ad26.COVS1 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. Ein Ad26-basierter Impfstoff gegen das Zaire Ebolavirus wurde kürzlich durch die EU-Kommission zugelassen. Dieser und andere Ad26-basierte Impfstoffe 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, 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. **U.S. National Library of Medicine**. Datenbank klinische Prüfungen. <https://clinicaltrials.gov/>. Besucht am 22. Juli 2020.

5. **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, Iampietro 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.
6. **Baden LR, Liu J, Li H, Johnson JA, Walsh SR, Kleinjan JA, Engelson BA, Peter L, Abbink P, Milner DA, Golden KL, Viani KL, Stachler MD, Chen BJ, Pau MG, Weijtens M, Carey BR, Miller CA, Swann EM, Wolff M, Loblein H, Seaman MS, Dolin R, Barouch DH** (2015). Induction of HIV-1-specific mucosal immune responses following intramuscular recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 vaccination of humans. *J Infect Dis* **211**(4):518–28.
7. **Baden LR, Karita E, Mutua G, Bekker L-G, Gray G, Page-Shipp L, Walsh SR, Nyombayire J, Anzala O, Roux S, Laher F, Innes C, Seaman MS, Cohen YZ, Peter L, Frahm N, McElrath MJ, Hayes P, Swann E, Grunenberg N, Grazia-Pau M, Weijtens M, Sadoff J, Dally L, Lombardo A, Gilmour J, Cox J, Dolin R, Fast P, Barouch DH, Laufer DS** (2016). Assessment of the Safety and Immunogenicity of 2 Novel Vaccine Platforms for HIV-1 Prevention: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* **164**(5):313–22.
8. **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.
9. **Colby DJ, Sarnecki M, Barouch DH, Tipsuk S, Stieh DJ, Kroon E, Schuetz A, Intasan J, Saccalan C, Pinyakorn S, Grandin P, Song H, Tovanabutra S, Shubin Z, Kim D, Paquin-Proulx D, Eller MA, Thomas R, Souza M de, Wieczorek 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.
10. **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 Pre-Fusion F (Ad26.RSV.preF) in adults 60 years and older. *J Infect Dis* [Jahrgang fehlt!]
11. **Europäische Kommission**. Pressemitteilung: Impfstoff gegen Ebola: Kommission erteilt weitere Genehmigungen für das Inverkehrbringen. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/IP\\_20\\_1248](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/IP_20_1248). Besucht am 22. Juli 2020.
12. **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.
13. **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.
14. **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.

15. **Committee for Medicinal Products for Human Use**. Press release: 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 22. Juli 2020.