Neue Corona-Impfstoffe – Chancen, Optionen, Risiken und ihre Bewertung

Otfried Kistner

Senior Konsulent & Unabhängiger Impfstoff-Experte

Virtueller GPA (Gesundheits- und Pflegepolitischer Arbeitskreis, CSU) Workshop

„Corona – Impfstrategie Bayern“

15. Dezember 2020

Disclaimer / Haftungsfreistellung

Die folgenden Informationen und Daten wurden auf dem "GPA-Workshop „Corona – Impfstrategie Bayern" am 15. Dezember 2020 präsentiert und reflektieren den gegenwärtigen Wissenstand des Autors.

Diese Präsentation darf nicht ohne Erlaubnis des Autors heruntergeladen, kopiert oder für andere Zwecke verwendet werden. Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte Otfried Kistner unter otfried.kistner@a1.net

Der Inhalt dieser Präsentation basiert auf wissenschaftlichen Daten und dem gegenwärtigen Wissensstand des Autors. Der Autor gibt keine Erklärungen und keine Garantien in Bezug auf Schlußfolgerungen, die in Zusammenhang mit dieser Präsentation gezogen werden.

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- **Klinische Studien**
- **Technologie-Plattformen**
- **Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen**

Conclusio

Auftreten von 15 neuen humanpathogenen Viren und Erkrankungen in den letzten 23 Jahren

1997	Influenza H5N1: Hong Kong
1999	Influenza H9N2: Hong Kong and China
1999	West Nile Virus: USA
2002	SARS: China
2003	Influenza H5N1: China and additional 8 Asian Countries
2003	Influenza H7N7: The Netherlands
2006	Chikungunya: La Reunion, Asia and Italy
2009	H1N1 Pandemic: global
2012	MERS (Middle East Respiratory Syndrome): Saudi Arabia
2013	H7N9: China
2013	H10N8: China
2013	H6N1: Taiwan
2014	H5N6: China
2018	H7N4: China
2019	New SARS Coronavirus (SARS-CoV-2): China

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- Klinische Studien
- Technologie-Plattformen
- Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen

Conclusio

COVID-19 Dashboard – Johns Hopkins University (JHU)
Status 15. Dezember 2020

https://coronavirus.jhu.edu/map.html (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)

Problemstellung SARS-CoV-2 / COVID-19 Impfstoffe

Problem

Impfstoffe gegen alte und neue auftauchenden infektiöse Erreger (wie pandemische Influenzaviren, SARS/MERS, Ebola) verlangen

- **effiziente und schnelle Entwicklungszeiten**
- **hohe Produktionskapazitäten**
- **schnelle Zulassungsprozesse**

Lösung

- **Etablieren von Plattform-Technologien, die für unterschiedliche Erreger verwendet werden können**
- **Private-Public Partnerships**
- **Schnelle Zulassungsverfahren in Notfall-Situationen**
  - **„Mock-up“ Lizenzen**
  - **„Conditional“ Lizenzen**
  - **„Rolling Submissions“**

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- Klinische Studien
- Technologie-Plattformen
- Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen

Conclusio

Impfstoffe (Vakzine) – “Klassisch”

- **Lebendimpfstoffe: attenuierte (abgeschwächte) Erreger**
  - **Bakterielle (z.B. BCG-Tuberkulose)**
  - **Virale (z.B. Masern, Polio, Gelbfieber)**

- **Totimpfstoffe: inaktivierte (abgetötete) Erreger**
  - **Voll- / Ganzzell-Impfstoffe – Erreger ist tot, aber strukturell intakt**
  - **Spalt (Split)-Impfstoffe – größere Teile eines zerstörten Erregers**
  - **Subunit (Untereinheiten)-Impfstoffe – nur noch bestimmte Antigene eines Erregers**
    - **Toxoidimpfstoffe – inaktivierte, ehemals giftige Bestandteile eines Erregers, z.B. Tetanus, Diphterie**
    - **Polysaccharidimpfstoffe – die Kohlehydrathüllen mancher Bakterien, z.B. Pneumokokken**
    - **Konjugatimpfstoffe – einzelne Polysaccharide, die mit einem Trägerprotein fusioniert werden müssen, z.B. Meningokokken**
    - **Einzelne Proteine – manche Grippe-Impfstoffe, azelluläre Pertussis-Impfstoffe**
  - **Virus-like Partikel (VLP)-Impfstoffe – Mischung aus einzelnen, klassisch gereinigten Oberflächenproteinen eines Virus mit Lipid-Vesikeln**

Was sind rekombinante Impfstoffe?

Rekombinante DNA (rDNA)

Artifizielles DNA-Molekül, das *in-vitro* mittels gentechnischer Methoden neu zusammengesetzt wurde

Rekombinantes Protein

wird mittels rekombinanter DNA hergestellt

Rekombinant hergestellte Impfstoffe

- Subunit (Untereinheiten); z.B. Hepatitis B Impfstoff (1986 zugelassen)

<u>Produktionssysteme</u>:
Bakterien, Hefe, Insektenzellen (Baculo), Pflanzen (Tabak), Säugetier-Zelllinien (1986 zugelassen)

- VLPs (Virus-Like Particle) / NPs (Nanoparticle); z.B. HPV-Impfstoffe

- Vektoren (attenuierte Viren oder Bakterien); z.B. Ebola (Ervebo)

- Nukleotid-basiert (DNA oder RNA)

Genbasierte Impfstoffe

Vektor-Impfstoffe

Attenuierte Bakterien / Viren als Vehikel

→ tragen fremde, rekombinante Antigene eines anderen Erregers; gegen diesen wird dann der Immunschutz gebildet

- **Replizierend (Vektor kann sich vermehren)**
- **Nicht-replizierend (Vektor kann sich nicht vermehren)**

Nukleotid-Impfstoffe (DNA und RNA)

Körper bildet das Antigen selbst:

- **Injektion von aufbereiteten und gereinigten Nukleinsäuren (DNA bzw. RNA) von bekannten Erregerproteinen, die dann im Körpergewebe exprimiert und somit dem Immunsystem angeboten werden**

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- **Klinische Studien**
- Technologie-Plattformen
- Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen

Conclusio

COVID-19 Kandidat-Impfstoffe – Status WHO 10. Dezember 2020

214 Kandidat-Impfstoffe in der Entwicklung

52 Kandidat-Impfstoffe in klinischen Studien in Menschen

- **23 in Phase I (Sicherheit und Verträglichkeit)**
- **16 in Phase I/II oder Phase II (Immunogenität)**
- **13 in Phase III (Wirksamheit / Schutz)**
  - **mehr als 250.000 Probanden geimpft**
  - **einschließlich verschiedener Risikogruppen**
  - **plus erweiterte Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität**

162 Kandidat-Impfstoffe in präklinischen Studien in Tieren

https://www.who.int (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)
https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- Klinische Studien
- **Technologie-Plattformen**
- Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen

Conclusio

Verbreitete Technologie-Plattformen (I)

Klassische inaktivierte Impfstoffe aus Zellkulturen

- derzeit in klinischen Phasen I/II und III

SARS-CoV-2-Viruspartikel werden mittels Zellkulturtechniken produziert, inaktiviert und aufgereinigt

Nicht replizierende rekombinante Virus-Vektoren

- derzeit in klinischen Phasen I/II und III

Attenuierte (abgeschwächte), nicht vermehrungsfähige Viren, die rekombinante SARS-CoV-2-Antigene enthalten, werden als Vehikel verwendet:

- Schimpansen-Adenoviren (ChAdOx1-S)
- Gorilla-Adenoviren (GRAd)
- attenuierte humane Adenoviren

Rekombinante Sub-Unit (Untereinheit) Impfstoffe

- derzeit in klinischen Phasen I/II und III

Immunologisch wirksame SARS-CoV-2-Antigene werden mittels rekombinanter Technologien (z.B. Baculoviren) hergestellt und gereinigt

---

https://www.who.int (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)
https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)

Verbreitete Technologie-Plattformen (II)

VLP (Virus-like Particle) Impfstoffe, produziert in Pflanzenzellen
- derzeit in klinischer Phase I

Herstellung von virus-ähnlichen Partikeln aus rekombinanten Antigenen

NP (Nanoparticle) Impfstoffe
- derzeit in klinischer Phase I

Herstellung von Partikeln aus rekombinanten Antigenen, zum Beispiel mit der Hilfe von Ferritin („Depoteisen“), die als Impfstoff verwendet werden

Replizierende rekombinante Virus-Vektoren (Masern-Impfstoffvirus)
- derzeit in klinischen Phase I

Masernvirus-Vehikel tragen Antigene von SARS-CoV-2, gegen die dann in der Folge Immunität gebildet wird

https://www.who.int (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)
https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)

Verbreitete Technologie-Plattformen (III)

DNA-Impfstoffe

- derzeit in klinischen Phasen I/II

Der Körper bildet das Antigen selbst. Dies erfolgt durch Injektion von aufbereiteten und gereinigten DNA-Molekülen, die die genetische Information von SARS-CoV-2-Antigenen enthalten und die im Körpergewebe (meistens im Muskel) zuerst in RNA überschrieben werden, die dann wiederum in Proteine umgeschrieben wird

RNA-Impfstoffe

- derzeit in klinischen Phasen I/II und III

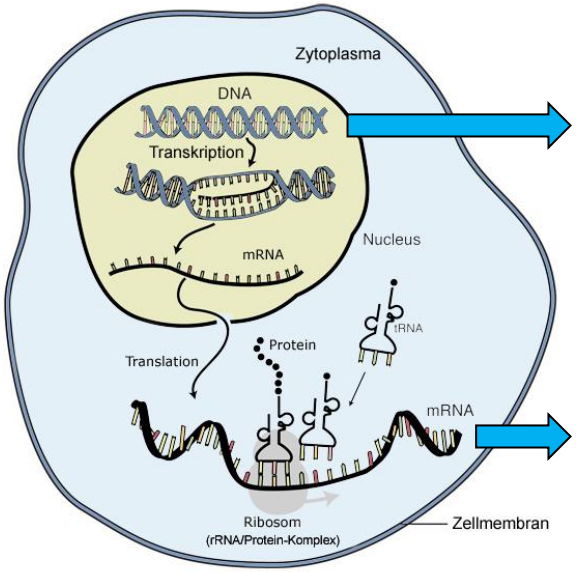
Der Körper bildet das Antigen selbst. Dies erfolgt durch Injektion von aufbereiteten und gereinigten RNA-Molekülen, die die genetische Information von SARS-CoV-2-Antigenen enthalten und die im Körpergewebe (meistens im Muskel) in Proteine umgeschrieben werden

https://www.who.int (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)
https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines (letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)

Biologie Grundzüge

- Aus der genetischen Erbinformation (DNA) erfolgt die Umwandlung in RNA (Transkription)

- Aus dieser werden schließlich an den Ribosomen Proteine gebildet (Translation).



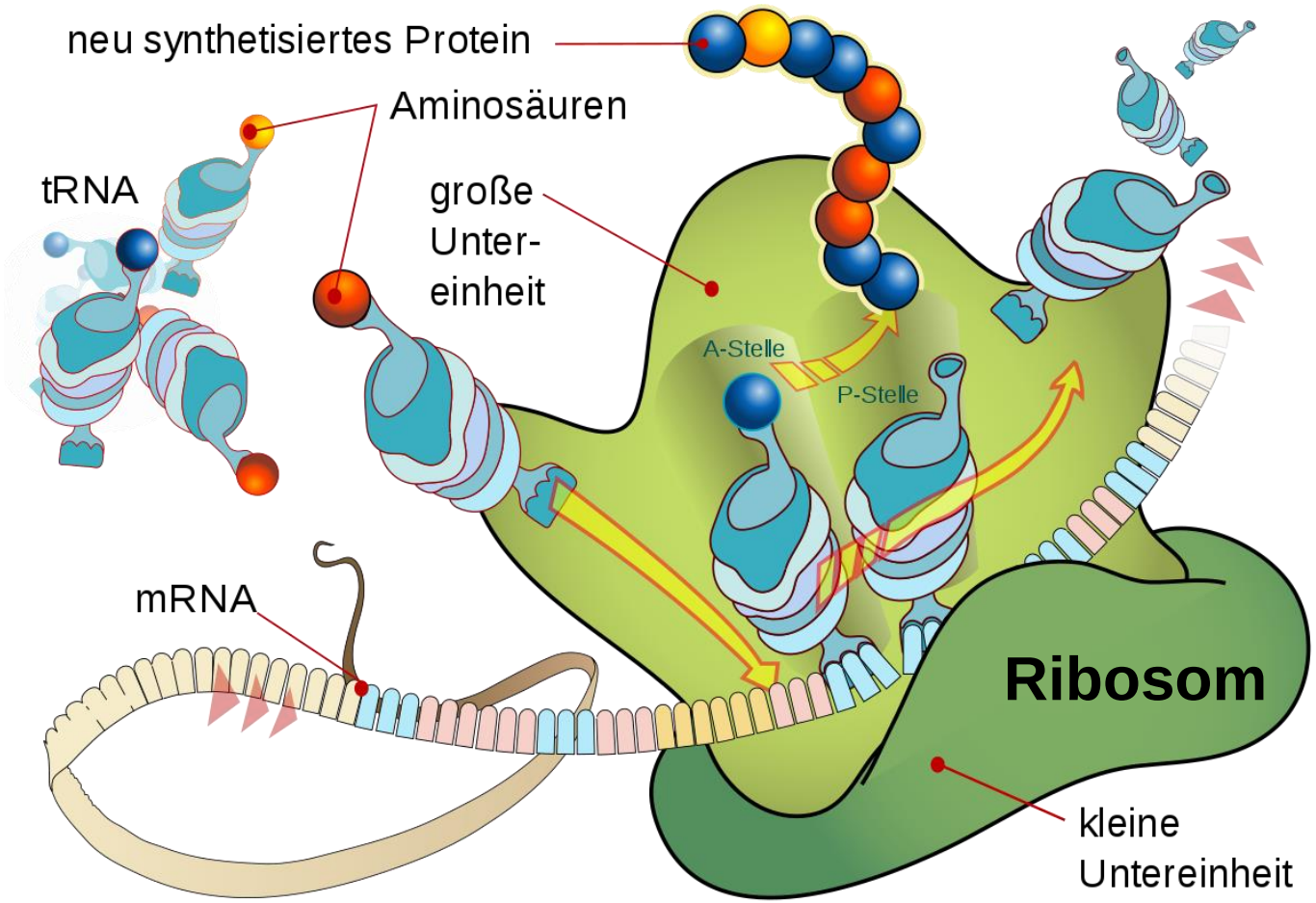
DNA-Impfstoffe – bedingen „Kernphase“ und „Umschreiben“ in RNA

RNA-Impfstoffe – keine „Kernphase“ und direktes Übersetzen in Proteine (Eiweiße)

Wikipedia
5.11.2020

Folie freundlicherweise von Prof. Zenz zur Verfügung gestellt und vom Vortragenden erweitert

Proteinbiosynthese mittels mRNA



https://www.google.com/search?q=ribosomen&client=firefox-b-d&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=Vc46121xMTAyWM%252C_mKL-LRzxWIFiM%252C_&vet=1&usg=AI4_-kSGYT9N718kqRVoSNeqVdYyB-cBSQ&sa=X&ved=2ahUKEwjivKaf_O_sAhVI_SoKHWCjBxEQ_h16BAgLEAk#imgrc=Yl1gaaKmGpu7CM
(letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- Klinische Studien
- Technologie-Plattformen
- **Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen**

Conclusio

Spezifische Nachteile von SARS-CoV-2 Vakzinen (I)

Rekominante Proteine

Schwache Immunogenität,
besonders von rekombinanten Baculo-Proteinen
- erfordern neuartige Adjuvantien (Immunverstärker),
die zum Teil noch nicht weitreichend getestet wurden

Vektor-Impfstoffe

- Immunogenität wird ebenfalls gegen Vektor entwickelt
- die spezifische Immunantwort gegen das Vakzin-Antigen kann dadurch beeinträchtigt werden

- Risiko einer unkontrollierten Ausbreitung in immun-geschwächten oder immun-supprimierten Patienten
- Minimierung durch die Verwendung von nicht-replizierenden Vektoren (z.B. Schimpansen-Adenoviren) oder bereits lange bekannte Impfstoffe als Vektor (z.B. Masern)

Spezifische Nachteile von SARS-CoV-2 Vakzinen (II)

Nukleotid-Impfstoffe (DNA und RNA)

DNA

muss im Zellkern in RNA transkribiert werden,
die dann im Zytoplasma in Proteine umgeschrieben wird

Risiko

DNA kann ins Genom der Zelle eingebaut werden;
somit (theoretisches) Risiko für Onkogenität

Problem

keine Erfahrungen mit DNA-Impfstoffen;
außer in Klinischen Studien

Spezifische Nachteile von SARS-CoV-2 Vakzinen (III)

Nukleotid-Impfstoffe (DNA und RNA)

RNA

wird direkt im Zytoplasma der Zelle in Proteine umgeschrieben – die RNA verbleibt im Zytoplasma

KEIN Risiko des Einbaus in die zelluläre DNA mit dem (theoretischen) Risiko von Onkogenität

Problem

keine Erfahrungen mit RNA-Impfstoffen;
außer in Klinischen Studien; aber

Erfahrungen mit therapeutischen Ansätzen in der Tumorbekämpfung:

Verträglichkeit in sensitiven Patientengruppen mit sehr viel höheren Dosen als in SARS-CoV-2 Impfstoffen gezeigt;
dazu intravenös verabreicht – Risiko der Ausbreitung im Körper

RNA-Impfstoffe werden intramuskulär verabreicht
- sehr geringes Risiko der Ausbreitung außerhalb des Muskelgewebes

Gliederung

Einführung SARS-CoV-2

Impfstoff-Typen

COVID-19 Impfstoffe

- Klinische Studien
- Technologie-Plattformen
- Beurteilung von COVID-19 Impfstoffen

Conclusio

Conclusio – SARS-CoV-2 Impfstoffentwicklung

Die neuen alternativen Ansätze zur Entwicklung von Impfstoffen kommen zum ersten Mal wegen der schnellen Ausbreitung und der globalen Bedrohung gegen SARS-Coronavirus-2 / COVID-19 Impfstoffe zur Anwendung

- **Plattform-Technologien**
  - **Klassische Impfstoff-Produktion**
  - **Virus-Vektoren**
  - **Rekombinante Oberflächenproteine**
  - **VLP / NP Partikel**
  - **RNA/DNA Technologien**
- **Private-Public Partnerships**
- **Schnelle Zulassungsverfahren**

Die Erfahrungen dieser globalen Initiativen und Zusammenarbeit werden zeigen, ob diese Ansätze zu einem schnellen und wirksamen Schutz der Weltbevölkerung gegen neue pandemische Erreger geeignet sind

Conclusio –
Status der Zulassung von EU / US SARS-CoV-2 Vakzinen

BioNTech / Pfizer‘s COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2

Zulassung in

- **Großbritannien**
- **Bahrain**
- **Kanada**
- **USA (Emergency Use Authorization)**

Zulassung in der EU für 21. Dezember angekündigt

Start der Impfprogramme in

- **Großbritannien**
- **Kanada**
- **USA**

https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-gives-approval-for-first-uk-covid-19-vaccine
https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2020/12/health-canada-authorizes-first-covid-19-vaccine0.html
https://www.fda.gov
https://www.ema.europa.eu/en/news/update-assessment-biontech-pfizer-bnt162b2-vaccine-marketing-authorisation-application
(letzter Zugriff am 15. Dezember 2020)