

Hintergrundpapier: Angepasste Impfstoffe gegen Covid-19 für kommenden Herbst und Winter

Da sich das Coronavirus in den letzten zweieinhalb Jahren, insbesondere seit November 2020 stark verändert hat, wird seit längerer Zeit an angepassten Impfstoffen gegen Covid-19 geforscht. Die derzeit verfügbaren Impfstoffe schützen immer noch gut gegen schweren Verlauf, aber die Wirkung kann durch angepasste Impfstoffe verbessert werden. Die europäischen Institutionen haben bereits im März 2021 Vorsorge getroffen und eine Regelung geschaffen, damit angepasste Impfstoffe schnell zugelassen werden können.

Für den Herbst dieses Jahrs ist die Zulassung und Verfügbarmachung von verschiedenen angepassten Impfstoffen geplant und nach jetzigem Stand auch möglich.

1) Bivalenter Impfstoff der Firma Moderna:

Im Rennen um die angepassten Impfstoffe setzte die Firma Moderna schon früh auf die Technik der bivalenten Impfungen. Moderna hat bereits im Januar mit klinischen Prüfungen für einen bivalenten Impfstoff begonnen. Der Impfstoff enthält neben dem bisher verimpften Impfstoff gegen den Ursprungsvirus (Wuhan-Typ) den Impfstoff gegen einen zweiten Erregertypen, nämlich gegen BA.1. BA.1 ist die ursprüngliche Omikron-Variante, die im November in Südafrika erstmals beschrieben wurde und in den ersten Monaten des Jahres 2022 in Europa das Infektionsgeschehen dominierte. Moderna verfügt über umfangreiche Daten aus klinischen Prüfungen. Dabei wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Reaktogenität bei 437 Probanden untersucht. Der bivalente Impfstoff erwirkte bei einer guten Verträglichkeit eine 8-fach höhere Anzahl an neutralisierenden Antikörpern. Der Antrag auf Zulassung durch die EMA wurde am 22. Juli von Moderna gestellt, sodass dieser Impfstoff schon Anfang September verfügbar sein könnte. Am 09. August gab Moderna bekannt, dass in einer Änderung der Vereinbarung mit der Europäischen Kommission den Mitgliedsstaaten weitere 15 Millionen Impfdosen für die Omikron-Untervarianten zur Verfügung gestellt werden. Bereits in den ersten beiden Monaten nach Zulassung, können 70 Millionen Impfdosen durch Moderna ausgeliefert werden. Moderna verkündete zudem, nun auch einem bivalenten Impfstoff aus dem Wuhan-Typ und dem BA.4/5-Stamm zu arbeiten und beabsichtigt eine Zulassung im November. BA.4/5 sind die Varianten, die in den letzten Wochen gemeinsam in Europa die meisten Infektionen verursacht haben (95% RKI Lagebericht vom 25. August). Die Sitzung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) ist für den 01.09. geplant.

2) Bivalenter Impfstoff BioNTech-Pfizer:

BioNTech-Pfizer forscht ebenfalls an einem bivalenten Impfstoff bestehend aus BA.1 und Wuhan-Typ, beabsichtigt aber auch, einen bivalenten Impfstoff mit Impfstoff gegen den Wuhan-Typ und BA.4/5 auf den Markt zu bringen. Am 22. Juli stellte Firma einen Antrag auf Zulassung für den BA.1 Impfstoff. Zudem veröffentlichte BioNTech-Pfizer am 26. veröffentlichte, dass nun auch ein Antrag auf Zulassung des BA.4/5 durch die EMA gestellt wurde. Beide Vakzine können dabei laut Hersteller schon Anfang September bereitgestellt werden.

Für beide Booster wurden in präklinischen Studien eine Erhöhung der neutralisierenden Antikörper gegen alle bekannten Omikronvarianten festgestellt. Für den BA.1-Kandidaten konnten Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität auch in klinischen Studien nachgewiesen werden. Für den BA.4/5 Kandidaten reichte der Konzern die BA.1-Daten in Kombination mit gesammelten Sicherheitsdaten von klinischen Studien für die vorherigen

besorgniserregenden Varianten (Alpha, Beta, und Delta) ein. Eine Prüfung des BA.4/5 Kandidaten durch die EMA könnte schon Mitte bis Ende September erfolgen.

3) Sanofi Pasteur:

Die Firma Sanofi Pasteur beabsichtigt im Herbst einen monovalenten Impfstoff gegen die Beta-Variante auf den Markt zu bringen. Diese sogenannte südafrikanische Variante ist im Frühjahr letzten Jahres bereits in Südafrika erstmals beschrieben worden und liegt von der genetischen Ausstattung zwischen Wuhan und BA4/5, sodass anzunehmen ist, dass dieser Impfstoff besser schützt als ein Impfstoff gegen die Ursprungsvariante. Sanofi Pasteur beabsichtigt, den Impfstoff nur als Booster zuzulassen.

Bisher in der Europäischen Union zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe:

1. BioNTech-Pfizer - Comirnaty
2. Moderna - Spikevax
3. Astrazeneca - Vaxzevria
4. Johnson und Johnson - Jcovden
5. Novavax - Nuvaxovid

Wie werden angepasste Impfstoffe in der EU zugelassen?

Im europäischen Arzneimittelrecht gibt es die Möglichkeit, Impfstoffe, die einmal zugelassen sind, in einem beschleunigten Verfahren zuzulassen, wenn sie vom Prinzip her unverändert sind und der Impfstoff nur an ein verändertes Virus angepasst wird. Dieses Verfahren hat sich seit vielen Jahren bei Grippeimpfstoffen bewährt. Das Europäische Parlament hat im März 2021 durch eine Early Non Objection einen delegierten Rechtsakt unterstützt, indem dieses Verfahren grundsätzlich auch auf die Covid-19-Impfstoffe angewandt werden kann.

Bisher wurde von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch gemacht, weil a) die Firmen formal keinen Antrag zu diesem verkürzten Verfahren gestellt haben und b) die bisher verfügbaren Impfstoffe einen guten Schutz insbesondere vor schweren Verlauf auch gegen die Varianten gegeben haben. Das Verfahren sieht vor, dass die Impfstoffe für humane Coronavirus ausnahmsweise und vorläufig akzeptieren werden können, auch wenn bestimmte pharmazeutische, nichtklinische oder klinische Daten fehlen. Für die Frage, welche Nachweise oder begrenzte Daten jeweils einzureichen sind, ist der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur zuständig. Zurzeit wird international und auch in der EU intensiv diskutiert, ob jetzt das vereinfachte Verfahren aktiviert werden kann. Moderna hat umfangreiche klinische Daten zu seinem bivalenten, also angepassten Impfstoff mit zwei Substanzen gegen zwei Virus-Typen vorgelegt. BioNTech hat dies jetzt ebenfalls getan, arbeiten simultan jedoch auch an einer späteren Virus-Variante (BA.4/5).

Es gab eine lange Diskussion unter den Experten, ob eine Zulassung des erneut angepassten Impfstoffes ohne jegliche klinische Impfung sinnvoll ist. Zurzeit zirkuliert in der EU mit BA.4/5 tatsächlich bereits ein Virus, der sich von BA.1 unterscheidet. Durch aufwendige klinische Prüfungen wird Zeit verloren und es könnte dann schon wieder ein völlig anderer Virus-Typ unterwegs sein. Mittlerweile scheint sich die Position durchgesetzt zu haben, dass der Impfstoff gegen BA.4/5 von BioNTech trotzdem zeitnah (Mitte bis Ende September)

zugelassen werden soll, weil a) der Unterschied zwischen BA.1 und BA.4/5 gering ist und b) BioNTech zusätzlich klinische Daten von Impfstoffen gegen andere Virusvarianten, die im früheren Verlauf der Pandemie aufgetaucht sind (Alpha, Beta und Delta) eingereicht hat und damit nachweist, dass sich die Nebenwirkungen nicht grundsätzlich von denen des Ursprungsimpfstoffs unterscheiden. Es werden also in Kürze einerseits gut getestete Impfstoffe gegen BA.1 und weniger umfangreich getestete Impfstoffe gegen BA.4/5 auf dem Markt sein. Beide werden nach meiner Einschätzung nebenwirkungsarm und gut wirksam sein. Ich halte es für sinnvoll, die Frage, welchen Impfstoff man nutzt, den Behörden und Ärzten vor Ort zu überlassen.

WAS WIRD VON DER EMA ZUGELASSEN?

- **Bivalente Impfstoffe**
 - Jede Dosis besteht zur Hälfte aus Impfstoff gegen Wuhanvariante und zur Hälfte aus Omikron BA.1 angepasstem Impfstoff
 - Moderna 50µg (25 + 25), BioNTech 30µg (15 + 15)
- Impfstoffe werden zunächst nur als **Booster** zugelassen
 - Zunächst für Menschen ab 12 Jahre
- Wichtige Rolle für
 - Menschen über 60 Jahre
 - Risikopatienten und Vorerkrankte
 - Mitarbeiter in Gesundheitsberufen
 - Jüngere Menschen ohne Booster oder mit Infektion/Impfung älter als 6 Monate



Was ist zu den angepassten Impfstoffen bekannt und wie werden sie voraussichtlich wirken?

Die angepassten Impfstoffe sind keine Wundermittel und werden nicht dafür sorgen, dass Corona innerhalb von wenigen Monaten aus Europa verschwindet. Das Virus hat mittlerweile gelernt, die Immunantwort zu umgehen und das wird auch für die angepassten Impfstoffe gelten. Der Schutz vor Infektion wird möglicherweise etwas verbessert, aber nie wieder das Niveau der ersten Phase in 2020 zu Beginn von 2021 erreichen. Die angepassten Impfstoffe schützen aber deutlich besser vor schwerem Verlauf.

Wie können wir mit Impfstoffen langfristig die Pandemie überwinden?

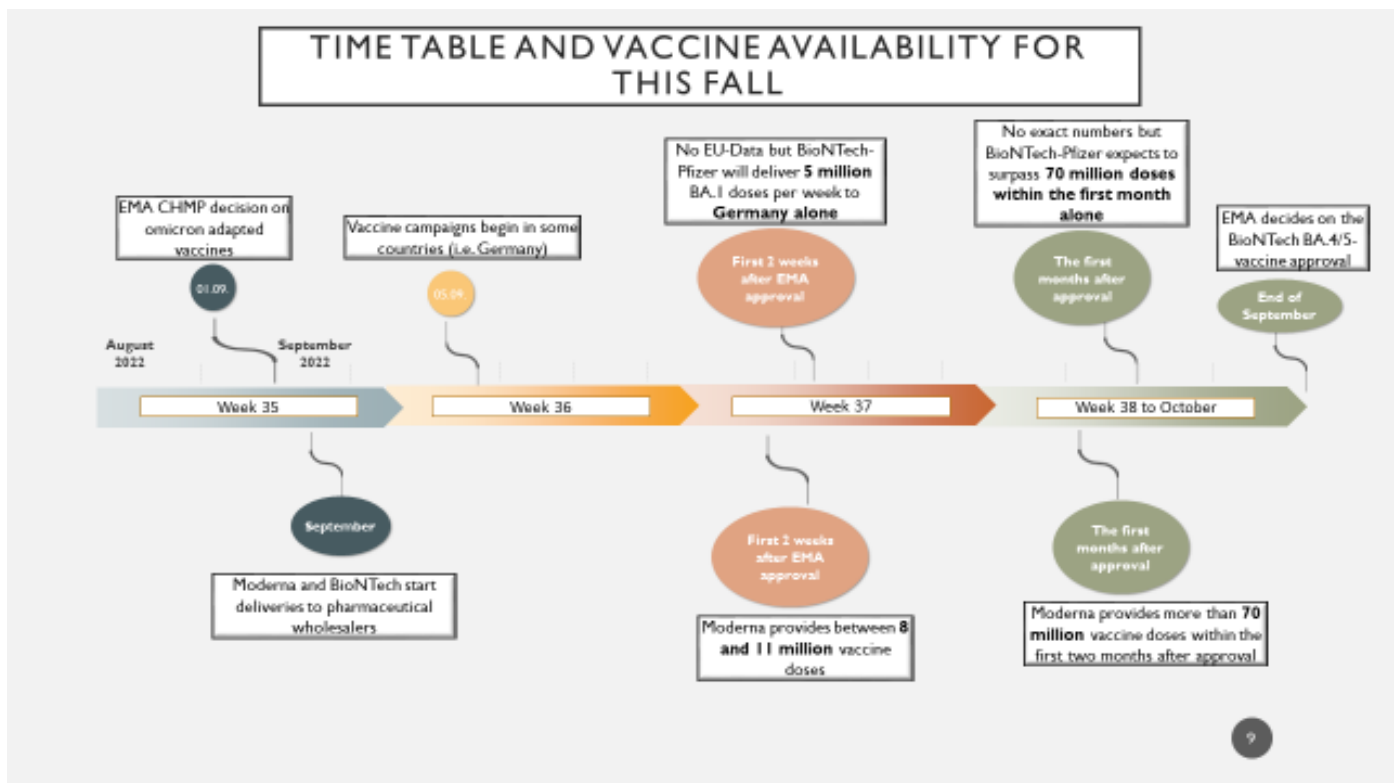
Bei gut geimpfter Bevölkerung ist eine Infektion für die meisten Menschen unproblematisch und es besteht die Möglichkeit, dass sich geimpfte Menschen in den nächsten Monaten und Jahren immer wieder mit Covid-19 infizieren, ohne dabei schwer zu erkranken - dadurch wird nach und nach eine breite Immunität aufgebaut, die auch die Schleimhäute umfasst. Durch diese Schleimhautimmunität wird auch die Übertragung des Virus dramatisch reduziert und Covid-19 könnte tatsächlich so zurückgedrängt werden, dass wir Infektionswellen wie in den letzten drei Jahren nie wieder erleben. Es gibt auch Firmen, die an Impfstoffen arbeiten, die eine Schleimhautimmunität vermitteln. Allerdings ist hier in den nächsten zwölf Monaten nicht

mit einer Zulassung zu rechnen. Langfristig könnte dies aber auch der Weg aus dieser schwierigen Situation sein.

Was folgt aus dem Beschriebenen jetzt und im Herbst/Winter für die Politik in der EU?

Es ist sinnvoll, dass alle über 60 und alle Menschen mit gravierenden Vorerkrankungen jetzt die vierte Impfung, also den zweiten Booster mit den angepassten Impfstoffen erhalten. Wer eine Infektion durchgemacht hat, hat allerdings durch diese Infektionen einen verbesserten Impfschutz und sollte nach Absprache mit dem Hausarzt nach der Infektion einige Monate warten. Jeder, der sich noch nicht hat impfen lassen, sollte jetzt mit der Grundimmunisierung beginnen, das gilt auch für alle, die den ersten Booster, also die dritte Impfung, noch nicht bekommen haben.

Spätestens jetzt muss schon alles getan werden, damit die Strukturen so sind, dass man in wenigen Wochen, an die die es wollen, die angepassten Impfstoffe zur Verfügung stellen kann. Dazu sollten auch die Impfzentren wieder stärker genutzt werden. Es ist davon auszugehen, dass Moderna bereits in den ersten beiden Monaten nach Zulassung der EU 70 Millionen Impfdosen des angepassten Impfstoffs zur Verfügung stellen kann. BioNTech-Pfizer wird voraussichtlich sogar noch signifikant mehr produzieren. Allein für Deutschland plant die Firma die Auslieferung von 29 Millionen Impfdosen im September. Diejenigen, die sich bisher gar nicht haben impfen lassen, sollte man nochmal durch breit angelegte Kampagnen versuchen zu erreichen. Es gibt zusätzliche Argumente für die Impfung: Wer Sorge vor Langzeitschäden



hat, dem kann man jetzt zu mindestens das Argument anbieten, dass im Herbst die Impfstoffe schon zwei Jahre lang weltweit eingesetzt wurden, sodass eventuelle Schäden mittlerweile entdeckt worden wären. Außerdem gibt es den proteinbasierten Impfstoff von Novavax, der nicht auf innovativen Technologien wie mRNA oder Vektor-Impfstoffen basiert.

Wie wird sich das Infektionsgeschehen im Herbst entwickeln?

Die Fachleute sind alle so ehrlich zu sagen, dass sie dies nicht genau wissen. Die Wahrscheinlichkeit einer Killer-Variante, wie sie Gesundheitsminister Prof. Dr. Lauterbach ins Gespräch gebracht hat, halten die meisten Experten für sehr gering aber eine Variante, welche noch infektiöser als BA4/5 ist und auch nochmal stärkere Krankheitslast verursachen könnte, ist sicher nicht ausgeschlossen. Wir sollten auf das Beste hoffen, uns aber trotzdem auf größere Herausforderungen vorbereiten.