



23.02.2021

Transkript

„Die nächste Generation der Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – Woran arbeiten Hersteller und Forschende?“

Expert*innen auf dem Podium

Prof. Dr. Marylyn Addo

Leiterin der Sektion Infektiologie am Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Prof. Dr. Klaus Cichutek

Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts – Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (PEI), Langen

Prof. Dr. Uğur Şahin

Vorstandsvorsitzender BioNTech, Mainz

Dr. Annegret Burkert

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften, Science Media Center Germany, und Moderatorin dieser Veranstaltung

Video-Mitschnitt

Einen Mitschnitt finden Sie auf der SMC-Website:

<https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/press-briefing/details/news/die-naechste-generation-der-impfstoffe-gegen-sars-cov-2/>



Transkript

Moderatorin: [00:00:00]

In der EU sind bisher drei Impfstoffe zugelassen, die mRNA-Impfstoffe der Pharma-Kooperation BioNTech/Pfizer und der Firma Moderna sowie der Vektorimpfstoff von AstraZeneca. Alle drei Impfstoffe haben eine hohe Verträglichkeit und Wirksamkeit und alle zielen auf das Spike- Protein, das Oberflächen-Protein des SARS-CoV-2 Virus ab, gegen das bei einer natürlichen Infektion unter anderem auch Antikörper gebildet werden. Im Laufe der Pandemie haben sich nun Virusvarianten entwickelt, die in der Lage sind, teilweise dieser Immunantwort zu entkommen, also ein sogenanntes Immune Escape, und das scheint vor allem an solch erworbenen Mutationen zu liegen, die das Spike-Protein betreffen. Die Mutation E484K, die zuerst bei der Variante B.1.351 in Südafrika entdeckt wurde und nun aber auch in anderen Varianten auftritt, scheint ein partielles Entkommen der Immunantwort zu ermöglichen. Die Wirksamkeit der Impfstoffe wird durch diese Mutationen abgeschwächt, wenn auch nicht ausgehebelt. Es muss also damit gerechnet werden, dass im Laufe der Zeit weitere Mutationen im Zuge der Virusevolution auftreten und entstehen werden. Und wir wollen jetzt heute hier in diesem Press Briefing besprechen, welche Konzepte Impfstoffforschende und Hersteller bereits verfolgen, um dieser zu erwartenden Entwicklung entgegenzuwirken. Wie üblich können Sie ab jetzt schon gerne Ihre Fragen an die hier teilnehmenden Expert*innen stellen und zwar über die Chatfunktion. Bitte achten Sie darauf, dass Sie Ihre Fragen an alle Teilnehmenden stellen, damit meine Kollegen mir diese hier auch weiterreichen können und damit wir sie auch an die Expert*innen weiterleiten können. Ich möchte heute beginnen mit Frau Prof. Dr. Marylyn Addo. Sie ist Leiterin der Sektion Infektiologie am Zentrum für Innere Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und sie ist auch in der Impfstoffforschung aktiv und sie forscht vor allem an Vektorimpfstoffen. Frau Addo, wie kann sich die Impfstoffforschung den beobachteten und erwarteten Veränderungen des SARS-CoV-2-Virus in Zukunft anpassen? Welche Konzepte gibt es jetzt vor allem bei den Vektorimpfstoffen?

Marylyn Addo: [00:02:23]

Schönen guten Tag, ich freue mich, heute hier dabei sein zu können. Sie hatten ja schon ganz schön die Landschaft klargelegt, wo sind wir denn jetzt gerade. Ich finde, die Timelines sagen uns natürlich auch schon, was möglich ist. Wenn wir uns zurückbesinnen auf das letzte Jahr, am 11. Januar 2020 wurde die Sequenz des neuen Erregers bekannt und am 16. März 2021 wurde die erste Person geimpft mit einem mRNA-Impfstoff. Das zeigt uns schon, was sind denn eigentlich so die Timelines, in denen wir reagieren können. Wir haben binnen eines Jahres drei zugelassene Impfstoffe. Das ist schon großartig und ich würde gerne auch nochmal dafür die Lanze erheben, weil das in den doch zum Teil negativ geführten Debatten derzeit um Impfstoffverteilung und wer hat wann zu wenig gekauft, oft verloren geht, dass wir eigentlich jeden Tag wieder neue Erfolge zu feiern haben und Herr Şahin wird das sicherlich auch vielleicht noch berichten, zu publizierten oder vorpublizierten Daten von seinem Impfstoff, der von BioNTech/Pfizer entwickelt wird. Wir haben jetzt mit diesen Impfstoff-Plattformen gute Tools, mit denen wir auf Veränderungen reagieren können, die sich im Zuge der Virusevolution ergeben haben. Diese Plattformen sind ja im Grunde genommen sehr gut adaptierbar, die einen schneller als die anderen und Herr Şahin kann zu den mRNA-Impfstoffen sicherlich gleich noch exzellenter sprechen, weil er da ganz eng dran ist. Aber es handelt sich ja bei Vektorimpfstoffen um Impfstoffe, die einen viralen Vektor haben und ein Insert. Dieses Insert kann man molekularbiologisch verändern und das Gewünschte hereinbauen. Das haben wir ja



letztes Jahr auch gemacht, als die Sequenz verfügbar war. Jetzt haben wir neue Sequenzen und neue Virusvarianten, auf die reagiert werden muss, und diese verschiedenen viralen Vektorplattformen – AstraZeneca benutzt ein Schimpansen-Adenovirus, Johnson & Johnson ein Adenovirus 26. Die können adaptiert werden, es kann ein neuer Impfstoff gebaut werden und der muss dann halt nochmal wieder nach GMP (*gute Herstellungspraxis; Anm. d. Red.*) produziert werden. Dieses Verfahren wird bei den verschiedenen Impfstoffen unterschiedlich lang dauern, da sind die mRNA-Impfstoffe sicherlich mit kürzeren Timelines. Herr Cichutek, wenn er es schafft sich einzuwählen, kann sicherlich auch etwas sagen darüber, wie das dann regulatorisch vonstatten gehen kann, weil wir wollen natürlich nicht alle Impfstoffe wieder durch die Phase I bis III nudeln, wenn ich das mal so sagen darf. Ich kann mir eher etwas vorstellen, das wir das auch wie bei Grippe-Impfstoffe machen, die wir ja auch jedes Jahr wieder neu anpassen müssen an die aktuellen Veränderungen. Also insofern sind wir in einer Situation, in der wir doch sehr gut zumindest jetzt das begleiten und beobachten, was sich in der Virusevolution mit den verschiedenen Varianten tut. Momentan machen uns ja drei [Varianten] Sorgen und zwei besonders, was die Immunantwort angeht. Wir werden auch wahrscheinlich noch weitere Mutationen oder Varianten bekommen, solange wir hohes Infektionsgeschehen in der Welt haben. Aber wir haben gute Tools darauf zu antworten. Ich will hier mal stoppen und beantworte gerne Fragen.

Moderatorin: [00:05:44]

Ich werde aber direkt nachfragen, solange die anderen beiden Experten hier noch Probleme haben, sich zuzuschalten. Wie schnell könnte man so eine Anpassung jetzt vollziehen, wie lange dauert das, bis man diesen neuen Vektor hergestellt hat?

Marylyn Addo: [00:06:00]

Für mRNA-Impfstoffe geht man von sechs Wochen aus, dass ein neuer Impfstoff generiert werden kann. Das Konstrukt zu bauen dauert auch nicht lange bei viralen Vektor-Impfstoffen. Aber das sind natürlich Viren, die gezüchtet werden müssen, und nach GMP produziert werden müssen. Da ist man wahrscheinlich eher in Monaten unterwegs. Ich bin selber kein Impfstoff-Hersteller, aber ich würde sagen, zwei bis drei Monate mit regulatorischer Anpassung ist wahrscheinlich eine realistische Timeline, aber die verschiedenen Impfstoffentwickler arbeiten ja bereits an neuen Varianten.

Moderatorin: [00:06:34]

Und wissen Sie Frau Addo, wer wann entscheidet, wann so eine Anpassung nötig wird?

Marylyn Addo: [00:06:41]

Wir sind ja momentan noch in einer Phase, wo wir alle sehr viel lernen. Jeden Tag gibt es einen neuen Erkenntnisgewinn. Also wir haben jetzt in den letzten Wochen Daten aus in vitro-Experimenten gesehen mit verschiedenen Modellen, entweder mit Pseudoviren oder auch konstruierten Viren, wo man Rekonvaleszentenplasma oder auch Plasma von Geimpften in vitro getestet hat. Es gibt die ersten Daten aus klinischen Studien, die in Gegenden durchgeführt wurden, wo diese Variants of Concern (*Virusvarianten, die aufgrund gewisser Mutationen, besorgniserregend sind; Anm. d. Red.*) unterwegs sind, also wir sprechen jetzt speziell über Südafrika. Und diese Daten müssen wir jetzt beobachten, dann bewerten und versuchen zügig darauf zu reagieren. Es sind schon die ersten Impfstoffe in der Konstruktion. Aber wir müssen die Evidenz jetzt erst einmal sammeln und bewerten, auch in weiteren



klinischen Prüfungen und dann werden die verschiedenen Entwickler quasi loslaufen und diese angepassten Impfstoffe – sollten sie notwendig werden – entwickeln.

Moderatorin: [00:08:13]

Herr Şahin, ich möchte Sie vorstellen. Professor Şahin ist Vorstandsvorsitzender bei BioNTech in Mainz. Sie sind an der Entwicklung von dem BioNTech-Impfstoff BNT162b2 beteiligt. Und vielleicht möchte ich das hier einmal kurz vorwegnehmen, als CEO von BioNTech, einem börsennotierten Unternehmen wird es nicht möglich sein, über unveröffentlichter Daten zu sprechen.

[00:12:45] (Pause wegen technischer Verwerfungen).

Moderatorin: [00:12:45]

Herr Şahin, der Impfstoff BNT162b2 hat in klinischen Studien eine sehr hohe Wirksamkeit erzielt und erste vorläufige Erkenntnisse aus Israel und Großbritannien deuten ja nun auch darauf hin, dass der COVID-19-Impfstoff womöglich auch Ansteckung von Geimpften drastisch reduzieren kann. An welchen Konzepten arbeiten Sie denn derzeit, um wirksame und sichere Coronavirus Impfstoffe der nächsten Generation zu entwickeln auch in Hinblick auf zu erwartende Escape Mutationen. Wie ist da der aktuelle Stand im Labor, gibt es da schon klinische Prüfungen, die angelaufen sind?

Uğur Şahin: [00:13:21]

Wenn ich allgemein anfangen, weil wir auch in der Bevölkerung verschiedene Themen mischen. Wir haben auf der einen Seite ja die Variante B.1.1.7, die UK-Variante, und da ist die Hauptproblematik gar nicht, dass diese Variante schlechter durch die existierenden Impfstoffe neutralisiert wird, sondern da ist die Hauptproblematik, dass sie scheinbar eine höhere Infektiosität hat und im Hintergrund trotz Lockdown weiter zunehmend ist. Und die wichtigste Maßnahme ist, die Lockdownmaßnahmen nochmal zu präzisieren und zu schauen, wie wir zusätzliche Infektionen reduzieren können bis ausreichend Personen geimpft sind. Also da geht es wirklich darum, den Supply (*Versorgung; Anm. d. Red.*) mit den Impfstoffen, die jetzt verfügbar sind, der Moderna, der AstraZeneca-Impfstoff, unser Impfstoff und vielleicht die nächsten Impfstoffe, die kommen. Das ist wirklich das allerwichtigste in den nächsten Monaten. Dann gibt es Varianten wie zum Beispiel die südafrikanische Variante, bei denen scheinbar einige Impfstoffe nicht mehr ausreichend Schutz bieten oder einen geringeren Schutz bieten. Wir selbst haben bisher dafür noch keine Real-World-Daten, können also dazu noch keine Stellung nehmen. Aber wir wissen, dass wir mit unserem Impfstoff auch im Labor ausreichend Neutralisation gegen diese Variante haben, auch wenn die Neutralisationstiter Faktor 3 reduziert sind, glauben wir, dass gerade der Mechanismus des Impfstoffes sehr hohe Neutralisationstiter per se plus eine weitere Schutzschicht, die durch sogenannte T-Zellen-Antworten gebracht wird, dass wir uns dadurch erwarten, dass der Impfstoff auch hier ausreichend wirksam sein würde. Aber wir haben noch keine Daten. Worum es jetzt geht und da kann Herr Cichutek sicher viel besser darauf eingehen, ist, dass wir noch keinen Prozess haben, um einen neuen Impfstoff wieder in den Verkehr zu bringen. Dafür braucht es klinische Studien und darauf gehe ich jetzt erstmal gar nicht ein, weil Herr Cichutek das machen kann. Was wir als Forscher machen, ist, dass wir ständig die neuen Varianten im Labor synthetisieren in einem sogenannten Pseudovirus-Neutralisationstest oder Virus-Neutralisationstest und dann überprüfen wir, ob Seren, die durch Immunisierung mit unserem Impfstoff generiert



worden sind, noch in der Lage sind, diese neuen Spike-Proteine zu erkennen und die Pseudoviren und die rekombinanten echten Viren ausreichend zu neutralisieren. Das ist das, was wir machen. Das haben wir jetzt mittlerweile für über 25 Varianten getestet und immer wieder publiziert. Die Daten sind also publik, wir sehen, dass wir die brasilianische Variante gut adressieren können. Wir sehen, dass die UK-Variante sehr gut neutralisiert wird. Wir sehen gewisse Abstriche bei der südafrikanischen Variante, aber auch da ist es so: Je höher der Antikörper-Titer ist, der induziert worden ist, umso besser wirkt der Wirkstoff. Und womit wir uns momentan beschäftigen, ist, dass wir ein Studienkonzept erarbeitet haben, welches wir mit der EMA und mit der FDA geteilt haben. Das wird momentan diskutiert, um einen sogenannten Wechsel ermöglichen zu können. Nicht, weil wir glauben, dass ein Wechsel jetzt dringend notwendig ist, dafür gibt es keine Entscheidung, sondern dass es ermöglichen können. Und da würde ich dann sofort schon wieder weiter gehen.

Moderatorin: [00:18:10]

Wann würde sich dann entscheiden, wann so ein Wechsel nötig ist?

Uğur Şahin: [00:18:13]

Die Frage kann Herr Cichutek viel besser beantworten.

Moderatorin: [00:18:20]

Herr Cichutek, ich stelle Sie kurz vor, Sie sind Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel in Langen. Wollen Sie direkt auf die Frage eingehen? Wenn jetzt Impfstoffe angepasst worden sind, wann würde man denn entscheiden, wann dieser Wechsel vollzogen werden wird?

Klaus Cichutek: [00:18:45]

Ich möchte, wenn Sie erlauben, nicht auf die Frage eingehen, sondern zunächst die Grundlagen dafür klären. Einmal möchte ich klarstellen, dass wir bei der Frage der Wirksamkeit der zugelassenen und in Entwicklung befindlichen Impfstoff-Kandidaten im Moment verschiedene Äußerungen hören. Und da muss sicher sein, dass wir uns verstehen, welche Terminologien wir haben. Wir müssen unterscheiden zwischen Daten zur tatsächlichen Wirksamkeit eines Impfstoffes. Die beziehen sich nämlich darauf, dass man unterscheidet, wie viel geimpfte Personen bekommen COVID-19 trotz Impfung relativ zu einer Gruppe, die dieselben ungefähren Infektionsraten hat, beziehungsweise diesen ausgesetzt ist und COVID-19-Erkrankungen erleidet. Die zweite Vergleichsmöglichkeit sind die neutralisierenden Antikörpertiter, die uns einen indirekten Anhalt über die mögliche Wirksamkeit geben. Herr Şahin hat das gerade erläutert. Vielleicht da nochmal zu den Daten. Also richtig harte Daten haben wir zum Novavax-Impfstoff. Er hat gezeigt, dass er in klinischen Prüfung 96 Prozent gegen herkömmliche Varianten schützt. Und Schutz heißt hier Schutz vor symptomatischer Infektion. Das heißt COVID-19 zu 86 Prozent gegenüber der UK-Variante. Das ist ziemlich vergleichbar und zu etwa 50 Prozent gegenüber der Südafrika-Variante. Das heißt, da ist schon die Wirksamkeit stark abgesenkt. Trotzdem ist die Hauptmessage: Impfen mit den bisherigen Impfstoffen ist immer noch besser als nicht impfen. Wichtig ist wahrzunehmen, dass wir schon seit einiger Zeit tatsächlich an Mechanismen arbeiten, wie die Umstellung eines parentalen zugelassenen Impfstoffes geschehen kann auf einen Varianten-Impfstoff, der vielleicht entweder eine neue Komponente des Antigens oder Antigen-Gens enthält oder zusätzliche Komponenten. Beide Möglichkeiten sind hier vorgesehen. Und hier gibt es tatsächlich derzeit



bereits Gespräche und Vorschläge der Europäischen Kommission zu einer Angleichung der gesetzlichen Regelungen. Um die kurz zu erläutern: Wenn sie durchkommen, werden sie so sein, dass man hier keine Neuzulassung braucht, sondern einfach nur durch eine Typ2-Variation, also nie etwas gravierende Änderung der bisherigen Zulassung, damit eine Umstellung bewirken könnte. Das ist eine sehr gute Nachricht, das vereinfacht das Verfahren sehr und bedeutet, dass bei umgestellten Impfstoffen dann keine Neuzulassung da sein muss.

Moderatorin: [00:21:27]

Können Sie kurz erklären, was Sie mit dieser Typ2-Variation meinen? Was ist dafür nötig?

Klaus Cichutek: [00:21:35]

Ja, das will ich gerade erläutern. Da gibt es nämlich inzwischen ebenfalls ein Papier, des Ausschusses für Human-Arzneimittel, das entwickelt wird. Und ich bin nicht sicher, ob es schon zur Konsultation veröffentlicht wurde, aber ich habe darüber genauere Kenntnis. Wir haben daran gearbeitet als Paul-Ehrlich-Institut. Das sagt: Im Wesentlichen muss die Herstellung genauso verlaufen, wie bei dem parentalen Impfstoff und es muss Konsistenz gezeigt werden. Das sind kleine Änderungen, die da demonstriert werden müssen. Nummer zwei, es muss keine neuen, nichtklinischen Untersuchungen zum Beispiel am Tier geben und Nummer drei, es beschränkt sich darauf, dass an einer limitierten Studie mit sicherlich nicht tausenden Probanden, sondern eher weniger nochmal gezeigt wird, dass der umgestellte Impfstoff gegenüber den Varianten ungefähr genauso wirksam ist wie der Original-Impfstoff, gegen den die herkömmlichen Varianten gewirkt hat. Und das kann man nicht machen, indem man hier wirklich Wirksamkeit zeigt, sondern indem man ein Immun Bridging durchführt, das heißt, sich darauf bezieht, dass die Neutralisationstiter, die erreicht werden, genau diese Qualität haben, wie ich beschrieben habe. Und das sind große Vereinfachungen. Das bedeutet, dass vom regulatorischen Verfahren und von der Entwicklung her solche Sachen in wenigen Wochen bis Monate geleistet werden können. Ich habe jetzt das Eingangsstatement von Herrn Şahin gehört, nicht von Marylyn Addo, aber ich vermute mal, dass sie erläutert haben, dass zumindest bei den mRNA-Impfstoffen wir immer von den Herstellern gehört haben, dass eine Umstellung des Konstrukts innerhalb von sechs Wochen möglich ist, die weitere Herstellung von schon Millionen Dosen innerhalb weiterer sechs Wochen. Und man kann ja in der Zeit auch schon diese limitierte klinische Prüfung beginnen und durchführen, um dann regulatorisch gewappnet zu sein. Das heißt, von unserer Seite sind hier die Weichen gestellt oder werden gestellt und es wird hier sehr große Vereinfachungen geben, die uns erlauben, in relativ kurzer Zeit zu neuen Impfstoffen zu kommen, die auch gegen die Varianten schützen könnten, gegen die die herkömmlichen bisher nicht schützen können. Trotzdem nochmal meine Hauptmessage: Das geht alles einfach, muss zu einem bestimmten Zeitpunkt geschehen, den ich im Moment noch nicht definieren kann. Aber im Moment weiter impfen ist auf jeden Fall wichtig, denn wie Herr Şahin das auch gesagt hat, es geht ja darum, dass wir mit den Impfstoffen eine poliklonale Antikörpererzeugung erreichen, auch eine T-Zellen-Antwort. Das sind gute Grundlagen zu einem gewissen Schutz auch gegenüber neuen Varianten zu kommen.

Moderatorin: [00:24:24]

Kurze Nachfrage, ab wann werden voraussichtlich diese neuen Regeln gelten?



press briefing

Klaus Cichutek: [00:24:29]

Das kann ich noch nicht sagen, da wird gerade diskutiert darüber, dass das passiert, aber man kann sich darauf einstellen, dass die Entwicklungen schon jetzt in der Richtung geplant werden können.

Moderatorin: [00:24:41]

Dann möchte ich Herrn Şahin und Frau Addo fragen: Wie hoch schätzen Sie denn die regulatorischen Anforderungen ein, die Herr Cichutek gerade erklärt hat?

Uğur Şahin: [00:24:51]

Wir halten das für angemessen. Im Grunde ergibt sich das aus den existierenden GMP-Richtlinien. Es gibt auch eine Art Vor-Case (*Vorbild; Anm. d. Red.*) mit Influenza-Impfstoffen nach einem ähnlichen Prinzip, dass man als Impfstoff-Hersteller einmal zeigt, dass man diesen Prozess im Griff hat und dann die Möglichkeit hat, jedes Jahr einen anderen Impfstoff herzustellen. Wo es sicherlich Unterschiede gibt, ist dann bei den Definitionen. Was heißt denn eigentlich vergleichbar, wie stark muss es sein, wie groß muss es sein, wieviel Abweichung ist erlaubt? Und wo es sicherlich auch Diskussionsbedarf gibt ist, wie weit darf man dann von den originären Konstrukten abweichen. Wissenschaftlich kann man da sicherlich ein breites Spektrum an Ideen generieren. Und man muss gucken, dass man innerhalb des Korsetts, das man sich durch den ersten Prozess erarbeitet hat, bleiben kann und nicht so weit rauskommt. Das ist etwas, was dann in Gesprächen und im Dialog erarbeitet wird. Und meistens geht es da nicht darum, ob sondern wie so etwas umgesetzt werden kann.

Moderatorin: [00:26:41]

Frau Addo, wollen Sie dem noch etwas hinzufügen?

Marylyn Addo: [00:26:46]

Ich würde vielleicht noch hinzufügen, was sich an Herr Cichutek anschließt. Was für die Wissenschaft insgesamt der große Auftrag ist jetzt im Kontext von drei zugelassenen und hoffentlich bald noch drei zugelassenen Impfstoffen wirklich zu definieren, was sind denn die Immunkorrelate. Wir gucken uns im Moment die neutralisierenden Antikörper an, bewerten die T-Zellen-Antwort, aber diese Bridging Correlates, da müssen wir die Zeit nutzen jetzt, um das besser zu verstehen, um das dann an diesen regulatorischen Prozess mit einfließen zu lassen. Ich finde das großartig, dass wir jetzt schon, während wir gut wirksame, sichere Impfstoffe verimpfen, schon planen, wie der nächste Schritt aussehen kann und das, was gerade skizziert wurde, also in der Timeline sechs Wochen zum Konstrukt und sechs Wochen zur Herstellung plus eine klinische Studie, das ist wirklich ein sehr angemessenes und doch auch hoffnungsvolles Prozedere, das uns auch relativ schnelle Reaktions-Timelines ermöglicht. Wir müssen ja nicht morgen schon einen neuen Impfstoff haben, sondern wir beobachten ja, wie es sich in der Welt gerade entwickelt, welche neuen Varianten oder Variants of Concern auftauchen. Wir sehen das sehenden Auges. Und insofern haben wir ganz gute Tools, Schritt zu halten mit der Pandemie über den eventuell notwendigen Veränderungen der Impfstoffe, wenn sie denn gemacht werden müssen.

Moderatorin: [00:28:21]

Was wäre denn der Punkt, an dem dann eine Änderung stattfinden würde? Also man



beobachtet jetzt die auftretenden Mutationen, man guckt, ob die Seren, ob die Impfstoffe molekular oder im Labor zumindest noch wirksam sind. Welcher Moment wäre das, zu sagen, dass man die Impfstoffe, die man weiterentwickelt, tatsächlich dann zur Zulassung bringt und da rein investiert?

Klaus Cichutek: [00:28:44]

Um es pauschal zu sagen, wäre das ein Moment, bei dem tatsächlich die Wirksamkeit im Feld, die Effektivität der vorhandenen Impfstoffe, die genutzt werden, stark zurückgeht und man da einen starken Einbruch vernimmt. Aber wann genau, hängt auch davon ab, wie die neuen Impfstoffe sein werden. Ich glaube, wir haben jetzt ein Framework und bei der Frage, was für ein Immunkorrelat ist die momentane Antwort natürlich, neutralisierende Antikörper, die man beim Immuno-Bridging verwenden kann für das Bridging, das gibt allen schon mal eine große Sicherheit. Und dann wird sich die Frage stellen: Wenn ich jetzt das neue Konstrukt benutze, wie stark hat das auch eine cross-neutralisierende Wirkung gegenüber den herkömmlichen Varianten. Solange wir noch ein Gemisch von zirkulierenden Varianten haben, die sowohl bestimmte neue als auch die herkömmlichen einbeziehen. Das muss man dann von den Impfstoff-Eigenschaften ableiten. Und da möchte ich noch einen Punkt bringen. Wir sind hier im Moment dabei, überhaupt erst einmal Deutschland, die EU und die Welt mit Impfstoffen zu versorgen und haben dann natürlich versucht schon alle Herstellungskapazitäten soweit wie möglich auszunutzen. Genau dieselben Herstellungskapazitäten würden ja dann benötigt, um adaptierte oder umgestellte Impfstoffe herzustellen. Und das ist dann eher eine Frage an die Hersteller, wie damit umgegangen werden kann. Die Frage kann ich nicht beantworten.

Uğur Şahin: [00:30:20]

Es gibt noch keine Antwort darauf, weil wir mehrere Sachen lernen müssen. Zum einen tatsächlich, wie veränderte Wirkstoffe wirken. Und auf der anderen Seite auch, weil die Situation noch ein bisschen unübersichtlich. Es sind ja unterschiedliche Virusvarianten unterwegs. Momentan haben wir ein Mischbild. Was wir ja auch nicht wollen ist, dass wir einen Impfstoff gegen eine Mutante machen und der Wildtyp dann nicht ausreichend neutralisiert wird. Also ich glaube, das Wesentliche ist, dass wir momentan nicht in einer Situation sind, wo wir enormen Druck haben, einen Impfstoff zu wechseln. Wenn wir sehen sollten, dass eine Variante zunehmend schwächer neutralisiert wird, wäre eine Möglichkeit einfach einen weiteren Boost zu machen. Dadurch kriegt man deutlich höhere Titer. Und was wir zumindest im Labor beobachten ist, dass je höher der Titer ist, umso weniger ist der Unterschied in dem Titerabfall gegen die Variante. Also es gibt noch andere Möglichkeiten, mit denen man reagieren kann. Und das wird eine neue Wissenschaft werden. Die Variantenanpassung ist, wenn Sie so wollen, eine neue Wissenschaft, wo die gesamte Community dann auch mitwirken muss, das sind die Wissenschaftler, das sind die Kliniker, das sind die Epidemiologen. Das ist eine spannende Geschichte, aber kein Grund, jetzt momentan große Bedenken zu haben, das wir was verpassen.

Klaus Cichutek: [00:32:13]

Da kann ich noch hinzufügen, ein weiterer Aspekt wird ja auch sein, dass wir verschiedene Impfstoff-Produkte haben. Im Moment ist die klare Maßgabe, immer die Impfung beenden mit demselben Impfstoff-Produkt. Es haben in Großbritannien aber klinische Prüfung begonnen, wo nachgesehen wird, kann man auch verschiedene Kombinationen zum Prime und Boost nehmen. Ähnliches ist für Deutschland und Europa geplant. Das ist ein Teil dieser Wissenschaft



oder dieses Feldes, das du beschreibst.

Moderatorin: [00:32:43]

Sie sagen, Ähnliches ist geplant. Sind auch Studien in Deutschland geplant, die sich solche Kombinationen angucken?

Klaus Cichutek: [00:32:52]

Es gibt wissenschaftliche Beratung, die wir dazu durchgeführt haben. Genauer kann ich nicht sagen, da bin ich zur Vertraulichkeit verpflichtet, aber ich will ein Signal geben, dass hier sicherlich daran gedacht ist, sich nicht nur auf eine Studie im Vereinigten Königreich zu verlassen, sondern es muss auch geguckt werden, kann man zum Beispiel mRNA-Impfstoffe mit bestimmten Vektorimpfstoffen kombinieren und so weiter. Und dieses Boostern hat damit zu tun.

Marylyn Addo: [00:33:22]

In den Entwicklungsprogrammen ist es durchaus vorgesehen und es ist am Donnerstag ein großes COVAX-Meeting geplant. Da ist ein Tagungspunkt auf der Tagesordnung, der nennt sich Mix and Match. Das ist sicherlich ein Ort, wo wir uns hinbewegen und da werden wir uns noch auf eine sehr spannende wissenschaftliche Reise begeben. Insofern ist man sicherlich da, wo die Zukunft hingeht. Ich erlebe es hier auch häufig momentan in der Diskussion, mit welchem Impfstoff lasse ich mich jetzt impfen. Das relativiert natürlich auch, es ist nicht so, dass, wenn man mit einem Impfstoff seine Impfpreise beginnt, dass das andere Impfstoffe oder andere Impfstoff-Kategorien ausschließt in der Zukunft. Das sollte man vielleicht auch nochmal transportieren.

Moderatorin: [00:34:14]

Ich möchte nochmal etwas nachfragen zu dem Zulassungsverfahren. Die EMA hat ein Zulassungsverfahren für die Varianten-Impfstoffe eingeleitet und das wird es geben. Und ist es dann auch denkbar, dass die EU-Länder dann einzeln entscheiden, zugunsten der Schnelligkeit? Herr Cichutek, die Frage geht vor allem an Sie.

Klaus Cichutek: [00:34:34]

Das ist eigentlich eine klare Frage, die schon unser Gesundheitsminister beantwortet hat. Er hat sich bisher immer auf die europäische Zulassung verlassen, von ordentlicher Zulassung gesprochen, weil das natürlich im EU-Sinne zur Pandemie-Bekämpfung der richtige Weg ist. Es gibt in einzelnen Mitgliedsstaaten immer die Möglichkeit, Impfstoffe national zuzulassen. Ob das der richtige Weg ist, müssen die einzelnen Staaten entscheiden. Das ist deren Angelegenheit. Aber die wissenschaftlichen Fragen, die sich stellen, auch die verfahrenstechnischen, sind da eigentlich dieselben. Und ich glaube nicht bei dem Verfahren, das ich beschrieben habe, dass das Verfahren jetzt besondere Bottlenecks enthält, sondern sehr angebracht ist, eine sehr schnelle Verfahrensweise vorschlägt und das wahrscheinlich bei den Entscheidungen von nationalen Arzneimittelbehörden in Europa nicht viel anders ausfallen würde. Das heißt, schneller in dem Sinne kann es eigentlich, wenn man das wissenschaftlich betrachtet, kaum gehen. Wissenschaftlich wäre der einzige andere Weg, man sieht von Daten, die wir meinen unbedingt notwendig sind zu Sicherheit und Wirksamkeit auch umgestellter



Impfstoffe ab und geht einfach blinden Auges darauf zu. Und ich glaube, das ist nicht der richtige Weg.

Moderatorin: [00:35:57]

Eine Frage an Sie nochmal, Herrn Şahin als Entwickler. Gibt es Hinweise darauf, dass man bei den mRNA-Impfstoffen nicht unendlich mit weiteren angepassten mRNA-Impfstoffen quasi drauf impfen kann, also dass man immer wieder nochmal eine Impfung gibt, die ein bisschen angepasst ist an neue Varianten. Und würde man beim nächsten Impfstoff-Kandidaten andere Zieleregionen als das Spike auswählen, zum Beispiel das N-Protein? Und wenn nicht, warum nicht?

Uğur Şahin: [00:36:25]

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass mRNA-Impfstoffe nicht zum Boost eines anderen Impfstoffs genutzt werden können. Also mRNA-Impfstoffe haben einen wesentlichen Vorteil, dass sie nämlich das Protein oder das Antigen selbst nicht sichtbar ist und man einen Lipidnanopartikel appliziert, welches dann erst in der Zelle das Antigen macht. Damit wird die Wahrscheinlichkeit des Abfangens des Impfstoffs durch vorexistierende Antikörper reduziert. Da gibt es keine Anhaltspunkte und ich gehe davon aus, dass das auch umgekehrt funktionieren würde, dass wenn jemand erst mal einen mRNA-Impfstoff bekommen hat, dann auch einen Vektor-Impfstoff bekommen kann. Vektor-Vektor ist eine andere Geschichte. Das ist etwas, was schwieriger sein kann. Aber da gibt es publizierte Literatur. Natürlich kann man andere Antigene verwenden, aber man muss halt sehen, dass das Spike-Protein bisher das einzige Protein ist, welches wirklich die Aufnahme des Virus bedingt und die anderen Proteine zwar auch anvisiert werden können, aber nicht direkt involviert sind in den Aufnahmemechanismus. Wenn man gegen andere Proteine immunisiert, dann könnte das zu T-Zellen-Antworten führen, die dann auch wieder einen Vorteil haben könnten. Das macht den Impfstoff dann auch wieder ein bisschen komplexer. Man kann sehr viel machen und die T-Zell-Komponente ist sicherlich eine wichtige Komponente im Immunschutz. Aber man würde ungern auf eine Zweitkomponente verzichten, weil das der zentrale Angelpunkt des Virus ist. Wenn man das nicht abgedeckt hat, dann hat man schon mal eine Komponente verloren, die sehr wichtig ist.

Moderatorin: [00:38:46]

Jetzt gibt es noch andere klinische Studien, die von BioNTech/Pfizer laufen, zum Beispiel mit dem Impfstoff BNT162b3, da geht es um die Rezeptor-Bindedomäne, die sich in der Membran verankert. Das ist ja schon ein anderer Ansatz.

Uğur Şahin: [00:39:03]

Wir haben ja verschiedene Ansätze getestet. Als wir unsere Entwicklung begonnen haben im Januar, war gar nicht klar, welches Protein oder welcher Teil des Spike-Proteins besonders geeignet ist für eine Impfantwicklung. Wir hatten auch RBD-Domänen-Varianten, eine sekretierte Rezeptor-Binding-Domäne, eine transmembran-verankerte [Domäne] und dann auch [welche] als trimäre Strukturen. Wir haben gesehen, dass diese äquivalente Antikörperantworten initiieren und beide auch T-Zellen initiieren. Aber die komplette Spike-Protein-Variante hat den Vorteil, dass sie zusätzliche T-Zellen-Epitope hat, die in der kleinen Domäne nicht vorhanden sind. Und wir glauben, dass vor allen Dingen die CD8+-



Immunantwort noch eine ganz wichtige Komponente für den Langzeitschutz darstellt. Dementsprechend haben wir uns für den Full-Spike entschieden und die anderen Varianten helfen uns sicherlich, unseren Impfstoff in Zukunft noch ein bisschen besser zu machen. Aber als Grundplan ist Full-Spike gesetzt und dann kann man noch schauen, wie man noch ein bisschen ändert.

Moderatorin: [00:40:34]

Frau Addo, Sie haben gerade von dem Ansatz Mix und Match gesprochen. Könnte es denn beim Nachimpfen zu Problemen durch die Vektor-Impfstoffe kommen? Könnten da starke Reaktionen auftreten, wenn man dann vielleicht auch ein mRNA-Impfstoff anschließend gibt? Können Sie das absehen oder abschätzen?

Marylyn Addo: [00:41:00]

Dazu laufen derzeit Studien, da werden wir sicherlich zeitnah auch Sicherheitsdaten dazu erhalten. Aber grundsätzlich würde man jetzt kein anderes Spektrum der Nebenwirkungen [erwarten]. Also, wenn Sie jetzt sagen, Vektor zuerst und dann mRNA oder umgekehrt. Da würde man anhand der Immunantwort jetzt keine ungewöhnlichen Nebenwirkungen erwarten. Das würde ich jetzt mal nicht so sehen. Aber wie gesagt, dazu laufen ja derzeit schon Studien und die Daten werden wahrscheinlich nicht lange auf sich warten lassen.

Moderatorin: [00:41:39]

Die Überlegung ist, auch mehrere Antigene mit zu verpacken. Oder vielleicht nicht einen Impfstoff herzustellen, der immer wieder angepasst werden muss auf auftretende Varianten, sondern vielleicht ein Impfstoff, der quasi zukünftig ganz viel abdecken kann, sodass man nicht immer wieder anpassen muss. Gibt es da schon Konzepte, die in der Überlegung oder in der Erforschung sind, wie man vielleicht mit so einem universellen Impfstoff das abfangen kann? Gerne an Sie, Frau Addo oder Herr Şahin.

Marylyn Addo: [00:42:10]

Ich kann ja mal anfangen. Sicherlich ist das ja nicht nur in der Impfstoffentwicklung [ein Thema], sondern auch wenn es um antivirale Substanzen geht, würde man sich wünschen, einen Broadband, eine antivirale Substanz zu haben und genauso wie wir Broadband Antimicrobials (*Breitband-Antibiotika; Anm. d. Red.*) haben. Theoretisch sind solche Konzepte schon angedacht. Nach meinem Kenntnisstand gibt es noch keine konkreten Entwicklungsprogramme in diese Richtung. Sie sehen ja, wir haben sie in einem drei bis sechs Impfstoffe kurz vor unserer Zulassung. Da muss ja auch ganz viel intellektuelle Arbeit und Herstellungskapazitäten einfließen. Also wir sind momentan durchaus at capacity (*voll ausgelastet; Anm. d. Red.*), was ein wissenschaftliches Entwicklungsprogramm angeht. Aber das sind natürlich Richtungen, in die wir weiterdenken sollten und vielleicht auch in der postpandemischen Phase oder jetzt schon andenken. Das wäre wirklich mein erster Gedanke dazu.

Uğur Şahin: [00:43:25]

Im Grunde werden diese Konzepte ja schon sehr lange diskutiert und sie sind sicherlich sinnvoll, wenn konservierte Epitope vorliegen. Es ist einfacher, T-Zell-Epitope zu nutzen, die konserviert sind, weil man dadurch ein größeres Spektrum von Proteinen adressieren kann.



Man muss aber sehen, dass die gesamten Coronaviren ja deswegen in unterschiedliche Subfamilien fallen, weil das im Prinzip eine Art Nischenbildung für die Viren ist, damit sie nicht in die Immunantworten hineinfallen, die durch die anderen Coronaviren geschaffen worden sind. Das heißt, es gibt eine ständige Evolution und letztendlich sind auch die ganzen Virus-Familien nichts anderes als eine Art Spezialisierung der Viren, damit sie ihre Wirte haben und damit die Möglichkeit haben, noch zu infizieren, wenn der Wirt auch mit einem anderen Familienmitglied eine Vorinfektion gehabt hatte. Das heißt, die Natur wird immer gegen universelle Impfstoffe arbeiten. Aber wir können trotzdem durch intelligente Konzepte sicherlich Impfstoffe entwickeln, die vor einer schweren Krankheit durch andere Viren schützen.

Klaus Cichutek: [00:44:49]

Ich möchte hinzufügen, wir haben ungefähr 20 Jahre Arbeit reingesteckt bei den Grippe-Impfstoffen so was zu erreichen wie einen Universal-Impfstoff und ich will nicht sagen, dass man bei Coronaviren auch 20 Jahre brauchen wird. Ich will nur sagen, was wir daraus lernen können ist, dass bei den Grippe-Impfstoffen das, was im Moment vielleicht am erfolgversprechendsten ist, weiterhin auf Antikörper setzt und versucht, bei den in den Impfstoffen verwendeten Antigenen neue Gebiete aufzutun, die normalerweise nicht von den Antikörpern erreicht werden. Das heißt, hier hat man bei den Kühlstrukturen so gearbeitet, dass man andere Regionen exponiert, die dann zu neuen neutralisierenden Antikörpern führen, die halt unterschiedlichste Varianten neutralisieren können. Das ist der Weg, der da gegangen wird. Ich hoffe, der steht kurz vor dem Durchbruch. Ich hoffe bei Coronaviren sind wir etwas schneller, aber das ist sicherlich der Schritt, der jetzt kommen muss. Die nächsten Impfstoffe werden sicherlich noch nicht universell sein. Ich gehe davon aus, dass sie hoffentlich eine gute Immunantwort gegen neue Varianten geben werden. Und wie diskutiert von Frau Addo und Herrn Şahin werden wir sehen, ob damit auch gesichert werden kann, dass die Immunantwort weiterhin gegen die herkömmlichen Varianten gut ist. Das wäre vorteilhaft.

Marylyn Addo: [00:46:15]

Ganz kurz zur Ergänzung. Es laufen natürlich auch sehr spannende Studien zur Kreuz-Reaktivität, also zwischen den verschiedenen Coronaviren. Es ist die dritte große Corona[variante], nach SARS-1, MERS und nun SARS-CoV-2 plus die in Deutschland endemischen Coronaviren – also laufen sehr viele Studien, die sich mit dem Thema Cross-Reaktivität und Cross-Immunität beschäftigen. Da werden wir in den nächsten Monaten auch noch einiges sehen und wir arbeiten da auch dran.

Moderatorin: [00:46:44]

Frau Addo, werden bei einer möglichen Anpassung der Vektorimpfstoffe auch neue Vektorviren verwendet, um eine Vektorimmunität zu vermeiden. Und würde dies denn dann eventuell die Zulassung erschweren und was wäre das Kriterium, um so ein Impfstoff anzupassen?

Marylyn Addo: [00:47:03]

Es sind ja momentan mehrere virale Vektoren in der klinischen Entwicklung und es gibt ja auch schon zwei zugelassene Vektorimpfstoffe, die uns ein bisschen precedent geben (*also eine Aussicht, auf das, was noch kommen könnte; Anm. d. Red.*). Zum Beispiel der Ebola-Impfstoff, der von Janssen und Johnson & Johnson zugelassen worden ist, ist ja ein heterologes Produkt.



Der wird zuerst mit einem Impfstoff verimpft und dann mit dem anderen. Es handelt sich hierbei um Adenoviren und Modified-Vaccinia-Ankara-Viurs (MVA). Also es ist durchaus ein Ansatz. Sputnik zum Beispiel hat auch zwei virale Vektoren: Adenovirus 5 und Adenovirus 26. Und es sind auch Diskussionen im Raum auch virale Vektoren zu kombinieren. Also [die Kombination] Schimpansenadeno mit MVA oder [mit] Adenoviren. Janssen ist ja jetzt auch mit einem Adenovirus allerdings in der Single Applikation (*nur eine Dosis; Anm. d. Red.*) unterwegs. Also da sind auch noch Mix und Match-Konzepte. Aber momentan sind die Studien zu den singulären Produkten noch nicht abgeschlossen oder gegebenenfalls zugelassen. Also da brauchen wir natürlich noch ein bisschen Geduld. Aber das Thema Vektor-Immunität ist natürlich auch eines, dem wir uns stellen müssen und das wird natürlich auch in diesen Studien mit untersucht. Wir haben selber Daten zu einem MERS-Impfstoff und konnten sehr gut sehen, dass auch bei der dritten Impfung sehr hohe Antikörperantworten gegeben werden konnten. Das ist jetzt gerade zur Publikation eingereicht. Auch da wird der Erkenntnisgewinn noch groß sein.

Moderatorin: [00:48:41]

Herr Şahin, noch eine theoretische Nachfrage. Ist eine sich aufbauende Immunität gegen Lipide möglich, die die mRNA-Impfstoffe in die Zelle bringen?

Uğur Şahin: [00:48:53]

Das glauben wir nicht, aber das ist etwas, was dann auch getestet wurde. Lipide sind üblicherweise in der Konfiguration, in der wir sie nutzen, nicht immunogen. Wir wissen ja, dass wir PEG (*Polyethylenglycol; Anm. d. Red.*) drin haben, wir wissen auch, dass sehr viele Menschen Anti-PEG-Antikörper haben. Aber wir haben keinen Anhaltspunkt dafür, dass dadurch die Immunreaktion beeinträchtigt wird. Natürlich muss man sehen, was kommt, wenn wiederholt diese Impfstoffe verwendet werden. Eine Studie, die jetzt ein Boost vorsehen würde, würde dann auch als Studie durchgeführt und da würden wir die Verträglichkeitsdaten sammeln und entsprechend auch transparent formulieren.

Moderatorin: [00:49:42]

Herr Şahin, wenn ich richtig gehe, müssten Sie wahrscheinlich gleich los. Darf ich Sie noch um ein abschließendes Statement bitten, wo geht es gerade hin, wo guckt BioNTech hin, in der Forschung in der Zukunft, welche Strategien werden verfolgt?

Uğur Şahin: [00:50:02]

Das Wichtigste ist wirklich, das wir zunächst mal ausreichend Impfstoffe liefern, damit alle bis Ende Sommer mit den verschiedenen Impfstoffen geimpft werden können. Das ist absoluter Fokus. Und natürlich machen wir uns Gedanken darüber, vorbereitet zu sein, wenn sich das Virus entsprechend ändern sollte. Und machen uns natürlich Gedanken darüber, wie wir den Impfstoff weiterentwickeln können. Was auch wichtig ist, wenn man weiterentwickeln möchte, muss man verstehen, wie das Virus funktioniert, wie die Protektion stattfindet, wie Menschen, die jetzt trotz Impfung vielleicht krank geworden sind, wie die Immunantwort bei denen ausgefallen ist. Ein ganz wichtiges Ziel ist natürlich auch, unseren Impfstoff verfügbar zu machen für Kinder unter zwölf Jahren. Unsere Schwangerenstudie ist angelaufen und Zielsetzung ist eben Sicherheitsdaten für alle möglichen Probanden bereitzustellen. Auch Studien in immunsupprimierten möchten wir durchführen, damit wir einfach ein Verständnis generieren können, wie Immunantworten dort aussehen und entsprechende Empfehlungen



press briefing

machen können.

Moderatorin: [00:51:29]

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben, hier die Fragen zu beantworten. Bis zum nächsten Mal, hoffentlich. Und ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag.

Uğur Şahin: [00:51:38]

Dankeschön. Schöne Diskussion weiterhin.

Moderatorin: [00:51:45]

Herr Cichutek, Frau Addo, schön, dass Sie noch bleiben können. Wir wollten gerne nach dem Ausblick in die Zukunft auch den Journalist*innen noch ein bisschen die Möglichkeit geben, generelle Fragen zu stellen. Zu Schwangeren, Herr Cichutek, es wird Studien geben, die STIKO verbietet es nicht oder schließt es nicht aus, aber empfiehlt es auch nicht explizit. Wie ist da jetzt der Stand?

Klaus Cichutek: [00:52:27]

Der Stand ist von den Studien her, dass wir auch im Feld entsprechend nachgucken werden. Es kommt ja vor bei der breiteren Anwendung der Impfungen, dass Schwangere, die von ihrer Schwangerschaft nichts wissen, geimpft werden. Außerdem ist die STIKO-Empfehlung noch etwas komplexer. Die sagt, die Impfung wird nicht generell empfohlen, aber in Einzelfällen kann in Rücksprache mit dem Arzt nochmal erwogen werden, Schwangeren, die aufgrund sonstiger Umstände ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben, diese Impfung anzubieten und Nummer drei, selbst dann während der Schwangerschaft geimpft wurde, ist das kein Grund, keine Indikation für einen Abbruch. So lautet die derzeitige STIKO-Empfehlung, die ist auch sehr vernünftig. Sie verweist darauf, dass wir ja in der klinischen Prüfung einfach zu wenig Daten dazu haben, wie das bei der Schwangerschaft verläuft. Genauso in der Stillzeit. Ich möchte aber hinzufügen, dass bei einigen Impfstoffen ganz klare Daten im nicht klinischen Bereich, also in Tierstudien, ergeben haben, dass hier keine Auswirkungen auf Schwangerschaft, auf Embryoentwicklung zu sehen waren, was ja schon mal eine grundsätzlich gute Nachricht ist. Ja und es wird einzelne Studien geben dazu, die sind ja angekündigt und wir warten auf die Daten. Das wird dann sicher die STIKO-Empfehlungen ebenso beeinflussen. Genauso ist das wie von Herrn Şahin geäußert bei der Impfung für Kinder und Jugendliche, Das ist ein guter nächster Schritt, dass man dahin geht, denn das könnte ja wirklich eine Quelle sein für die weitere Verbreitung des Virus, gerade dann, wenn die Infektionen symptomlos verlaufen. Und das ist dann der nächste Punkt, der in der Diskussion steht: Wie weit werden die Daten reichen, das heißt, können wir durch jetzige Impfung nicht nur eine symptomatische auf CoV-2-Infektion verhindern, sondern können wir damit auch die Weitergabe des Virus reduzieren und das wäre ein wichtiger Schritt für die Pandemie.

Moderatorin: [00:54:34]

Viele Experten raten, das wegen den Mutationen ja jetzt schnell in die Breite geimpft werden soll. Können Sie für den Impfstoff von BioNTech/ Pfizer empfehlen, wegen der Impfstoff-Knappheit nur eine Dosis zu verimpfen, respektive das Intervall für die zweite Dosis zu



verlängern?

Klaus Cichutek: [00:54:52]

Als Empfehlung würde ich mich raushalten, das überlasse der STIKO. Aber ich kann sagen, dass wir man strikt doch im Moment den Zulassungsvorgaben folgen sollte. Wir brauchen ja gute Evidenz. Wir wollen wissenschaftliche Daten haben, auf denen wir begründen, wie wir weiter vorgehen. Und da ist es ganz klar so, dass bei den drei zugelassenen Impfstoffen klargestellt ist, dass zweimal geimpft werden sollte und wie auch der Impfabstand sein sollte, wir das beste Ergebnis erzielen.

Moderatorin [00:55:21] Frau Addo, aus Ihrer Perspektive, meinen Sie, da ist noch Flexibilität vorhanden?

Marylyn Addo: [00:55:28]

Ich will Herrn Cichutek zustimmen, dass wir nach der Evidenz impfen sollten. Und da gibt es ja jetzt auch Daten aus Israel, dass nach der ersten Dosis noch 46 Prozent infiziert waren in der Health-Care-Worker-Studie und nur noch zwei Prozent nach der zweiten Dosis. Also ich finde da sprechen ja sogar die Real-World-Daten auch zugunsten dieses Vorgehens. [technisches Loch].....dass wir jetzt gute Evidenz haben, und dann davon abzuweichen, ist immer sehr schwierig. Dazu gezielte Studien zu machen, was ist das beste Impfintervall zum Beispiel oder gibt es Szenarien, bei denen man sich vorstellen kann, dass nur eine Immunisierung ausreicht. Da gibt es zum Teil jetzt schon sehr gute Daten, da stelle ich mir zum Beispiel vor, wenn wir sagen, neutralisierende Antikörper sind ein gutes Bridging Korrelat. Da hat gerade Herr Krammer gezeigt, dass Rekonvaleszenten, also Leute die COVID-19 durchgemacht haben, wenn man sie nochmal impft und nur einmal impft, haben die zum Teil höhere Antikörperwerte als zweimal Geimpfte, die nicht sero-positiv waren vorher. Also ich glaube, da wird sich wahrscheinlich noch einiges an der Impfeempfehlung oder auch an den Daten ändern, dass wir vielleicht auch nochmal gezielter auf bestimmte Gruppen zugehen können, die vielleicht auch nur von einer Impfung profitieren können. Bis dahin sollten wir uns an die Evidenz halten und an die Empfehlungen, die unsere Experten ausgearbeitet haben.

Moderatorin: [00:56:56]

Hier direkt noch eine Nachfrage an Herrn Cichutek. Ist eine vereinfachte Zulassung auf Basis von Immunkorrelaten, wie Sie es vorhin erklärt haben, auch eine Option für andere Impfstoffe wie von CureVac oder neue Vektorimpfstoffe?

Klaus Cichutek: [00:57:09]

Das im Moment noch nicht der Trend. Wie sich das entwickelt, kann ich nicht vorhersagen. Ob das dann in der zweiten Jahreshälfte besser wird, wenn wir auch tatsächlich wissen, was das Immunkorrelat für Protektion ist, mag sich das anders darstellen. Aber im Moment werden ganz klar noch Wirksamkeitsdaten verlangt. Das heißt, zwei Gruppen – geimpft, ungeimpft – zählen, wie viel COVID-19-Fälle vorkommen. Das ist im Moment die Lehrmeinung.

Moderatorin: [00:57:36]

Sie haben ja gerade schon die Daten aus Israel angesprochen. Aus UK gibt es ja auch erste



Daten, Real-Life-Daten, die zeigen, dass ein sehr großer Anteil, 89 oder 86 Prozent der Infektionen nach einer zweiten Dosis verhindert werden konnten. Was bedeuten diese Ergebnisse, wie schätzen Sie das ein auch in Hinblick auf die Herdenimmunität.

Klaus Cichutek: [00:58:04]

Ich bin sehr froh, dass sich insgesamt sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit, aber hier möchte ich auch verweisen auf die Sicherheit, sich bewahrheitet, was wir in den klinischen Prüfungen gesehen haben. Das widerspricht der manchmal geäußerten Meinung, dass wir hier bei den Entwicklungen zu schnell waren. Es zeigt sich, dass der Weg, zu dem wir auch vonseiten des Paul-Ehrlich-Instituts geraten haben, gut war, richtig war und das auch mit dem Weg, dass mindestens 10.000 Personen in den meisten Phase-III-Prüfungen zweimal geimpft wurden und da Sicherheit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen nachverfolgt wurde, der richtige ist. Ich verweise da auf die Sicherheitsberichte auf der Webpage des Paul-Ehrlich-Instituts: www.pei.de. Da finden Sie auch periodisch völlige Transparenz hinsichtlich der Verdachtsfall-Meldungen zu Nebenwirkungen und Impfkomplicationen und unsere Bewertung dazu. Und ich kann das zusammenfassend sagen: Die Impfstoffe machen einen sehr guten Eindruck. Es zeigt sich das, was wir in den klinischen Prüfungen gesehen haben. Die Verträglichkeit ist sicherlich anders gestaltet als bei den Grippeimpfungen. Die Diskussion haben wir. Das heißt, wir sehen das insbesondere bei Jüngeren, manchmal bei Erst- manchmal bei Zweitimpfungen doch sehr starke Impfreaktionen da sind. Aber die sind die üblichen, die gehen auch nach zwei bis fünf Tagen wieder weg und wir haben bei den anderen Nebenwirkungen eigentlich keine neuen Signale. Das sind sehr, sehr seltene Nebenwirkungen, die so am Rande sind zwischen normaler Inzidenz in der Bevölkerung, vergleichbar mit der Inzidenz, die wir sehen nach Impfungen. Das ist das wichtigste Signal: Die jetzigen zugelassenen Impfstoffe sind sicher und sind zuverlässig in ihrer Wirksamkeit. Und wir kriegen die Daten momentan im Feld genauso, wie sie in klinischen Prüfungen erhoben wurden, und das ist gut.

Moderatorin: [01:00:00]

Frau Addo, können Sie nochmal die Daten einschätzen, die da jetzt aus Israel und Großbritannien gekommen sind?

Marylyn Addo: [01:00:09]

Die israelische Studie war ja jetzt eine retrospektive, wir haben ja lange gewartet auf die Daten, ob auch ein Schutz vor asymptomatischer Infektion gegeben ist. Und das sind ja jetzt die ersten Zahlen [die das] suggerieren. Und wenn diese Zahlen so stimmen im Bereich von Preprints oder noch nicht mal in Preprints zum Teil, das sind Daten, die müssen wir sicherlich nochmal sehr kritisch bewerten, auch wenn wir sie vollständig zur Verfügung stehen haben. Aber das, was zumindest jetzt transportiert wird, der 89-prozentige Schutz vor Infektionen, das ist ja eigentlich noch mal wieder mehr als wir erhofft hatten. Und wenn wir mit dem Impfstoff auch auf die Infektiosität, also auf den Schutz vor Infektionen, nicht nur auf den Schutz vor Erkrankung Einfluss nehmen können, dann ist das natürlich ein ganz wichtiger Schritt auch für das Infektionsgeschehen. Momentan impfen wir in Deutschland in sehr hohen Altersklassen oder in hoch-exponierten [Gruppen] und versuchen Todesfälle, schwere Erkrankungsfälle, Intensivaufenthalte et cetera zu reduzieren, um das Gesundheitssystem zu schützen. Bisher war noch nicht klar gegeben, dass es tatsächlich auch einen Einfluss auf die Infektionsraten gibt. Aber wenn jetzt auch die Infektionen zurückgehen durch das Impfen, was wir natürlich



auch erhofft haben. Unsere normalen Impfstoffe, die sich nicht respiratorischen Erregern widmen müssen, die machen natürlich einen Schutz vor Infektionen, Masern zum Beispiel. Wenn wir jetzt vor Infektionen schützen können, dann können wir auch ganz anders das Infektionsgeschehen beeinflussen und dann mit mehr Impfungen auch das Infektionsgeschehen weiter nach unten treiben und uns hoffentlich dann noch schneller aus der Pandemie befreien. Es sind also wirklich ganz wichtige Daten. Es ist jetzt ein Impfstoff, der das jetzt mal sehr deutlich gezeigt hat. AstraZeneca hat in der Zulassungsstudie auch Daten gezeigt, wo ungefähr der Schutz vor asymptomatischer Infektion liegen könnte und das ist wirklich ein sehr hoffnungsvolles Zeichen.

Moderatorin: [01:02:34]

Ich will nochmal auf zukünftige Konzepte eingehen. Es gibt Impfstoff-Kandidaten, die über die Nase appliziert werden. Wissen Sie, wie weit da Impfstoffe schon in der Erprobung sind und wenn das funktioniert, ist das nicht vielleicht sogar effektiver und leichter anwendbar?

Klaus Cichutek: [01:02:55]

Nasal-Impfstoffe sind zum Beispiel bei Influenza im Trend, da haben wir die entwickelt. Da geht es darum, dass man dazu lebend-attenuierte Viren, also abgeschwächte Viren nimmt. Da ist beim Coronavirus sicher nicht der Trend, weil wir dazu zu wenig verstehen. Es gibt aber sicherlich Konzepte zu bedingt vermehrungsfähigen Vektorimpfstoffen, wo ähnliches denkbar ist. Einen großen Trend erkenne ich da bisher noch nicht, aber rein theoretisch wäre das denkbar, dahin zu gehen. Das Thema ist, wie Herr Şahin das genannt hat: Wir brauchen viel Impfstoff, wir brauchen gut wirksame Impfstoffe, die jetzigen schaffen das sehr gut vor COVID-19 zu schützen. Das ist der erste Schritt, den wir machen müssen. Wir müssen uns dann auf neue Varianten einstellen und das ist, wo es hingeht. Und nochmal zur Betonung, ich sehe im Chat ab und zu Risikodiskussion. Die Risiken derzeit mit den Impfstoffen bei der Anwendung von mehreren Millionen Impfungen allein in Deutschland sind sehr, sehr gering und am Rande dessen, was wir als Hintergrundinzidenzen haben, wenn es um schwerwiegende Nebenwirkungsmeldungen geht. Ansonsten sind die Impfstoffe unbedenklich von sehr guter Sicherheit und Effektivität. Das ist sozusagen mein Abschluss-Statement. Für mich ist jetzt langsam Ende. Ich bedanke mich sehr für die Teilnahme, auch für die vielen Fragen. Aber ich muss jetzt tatsächlich noch ein bisschen Impfstoffregulation betreiben.

Moderatorin: [01:04:26]

Herr Cichutek, vielen Dank, dass Sie dabei waren, Ihnen auch einen schönen Nachmittag. Frau Addo, ich wollte Sie fragen, ob Sie dem noch etwas hinzuzufügen haben der Erprobung alternativer Konzepte.

Marylyn Addo [01:04:44] Ich kenne sogar auch Impfstoff-Entwicklungsprogramme, die sich auch mit einer internasalen Applikation beschäftigen. Da sehen die präklinischen Daten in Mäusen total interessant aus. Das wird an der Universität Hannover entwickelt. Aber die sind noch sehr weit in der Präklinik. Das sind Konzepte, die man jetzt in diesem Kontext erproben kann oder schon mal weiterentwickeln kann. Die werden vielleicht in dieser Pandemie nicht mehr zum Einsatz kommen, aber vielleicht in den nächsten. Das ist ja auch etwas, worauf wir uns vorbereiten müssen. Wir hoffen nicht, dass alle zehn Jahre so eine Jahrhundertpandemie [kommt], aber dass es in irgendeiner Art und Weise in Zukunft auf uns zukommen wird, [damit müssen wir rechnen.] Es war jetzt der dritte, große, größere oder schwerwiegendere



Coronavirus-Ausbruch. Ich hatte eben schon einmal erwähnt: SARS, MERS und jetzt SARS-CoV-2 innerhalb von 20 Jahren, es ist nicht davon auszugehen, dass so etwas nicht nochmal auftauchen kann. Und alles, was wir jetzt durch Entwicklungsprogramme lernen, die vielleicht nicht zur Zulassung kommen, werden einen Wissensbeitrag leisten zur nächsten Pandemie. Wir haben den Auftrag, diese Daten zusammen zu führen und zu sagen, diese verschiedenen Impfstoff-Konstrukte oder Strategien haben für verschiedene Gruppen besser oder schlechter gewirkt und dann diese Informationen in unser nächstes Entwicklungsprogramm mit reintragen. Und Internasal-Applikation ist durchaus eine, die ja wie gesagt schon bei Influenza auch eine Rolle gespielt hat. Und technische Daten gibt es dazu auch in SARS-CoV-2-Vakzin-Entwicklungsprogrammen.

Moderatorin: [01:06:22]

Ich habe jetzt eine spezifischere Frage an Sie und dann komme ich auch zum Abschluss. Was erwarten Sie von dem Novavax-Vakzin, vielleicht ein risikoärmerer Impfstoff für Kinder und Schwangere. Könnte das sein?

Marylyn Addo: [01:06:36]

Das kann ich jetzt noch nicht so bewerten. Ich finde es auch schwierig, jetzt zu diesem Zeitpunkt schon Vergleiche anzustellen. Wir haben wahrscheinlich bald sechs Impfstoffe und wenn da genug Daten zur Verfügung stehen, dann sollten wir die auch kritisch nebeneinander vergleichen. Aber ich würde mich jetzt nicht zu einer Äußerung hinreißen lassen. Der hat ja eine sehr gute Wirksamkeit gegen Wildtyp über 90 Prozent und 86 Prozent gegen B.1.1.7 und ein bisschen vermindert gegen die südafrikanische Variante, also sicherlich vielversprechend. Wir haben ja sonst nur mRNA- und Vektorimpfstoffe, es ist der einzige [Protein-Impfstoff], der jetzt auch mit traditionelleren Plattformen sich dargestellt hat. In den Daten, die uns bisher zur Verfügung stehen wurden zumindest keine großen Sicherheitsbedenken genannt. Es gibt natürlich die viralen Vektoren auch schon aus anderen Indikationen, [wie zum Beispiel] der Schimpansen-Adenovirus war schon in Malaria- und Tuberkulosestudien in Babys. Das muss man halt mal zusammentragen, wie viele Daten gibt es für welche Impfstoff-Plattform aus verschiedenen anderen Indikationen, nicht nur für SARS-CoV-2 und dann muss man das zu einem anderen Zeitpunkt, glaube ich, nochmal vergleichend bewerten.

Moderatorin: [01:08:00]

Gut, dann möchte ich auch mit Ihnen zum Abschluss kommen. Wie sieht denn Ihr Blick in die Zukunft aus, wie gehen wir zukünftig mit SARS-CoV-2 um? Glauben Sie, dass wir vielleicht wie bei der Grippe einmal pro Jahr impfen werden müssen oder sieht die Zukunft in Ihren Augen anders aus?

Marylyn Addo: [01:08:21]

Zukunft ist ein ganz komisches Konzept in dieser Pandemie geworden, weil das Tempo, in der sich die Situation entwickelt, so unglaublich rasant ist. Man traut sich deswegen kaum, einen Blick in zwei Monate geschweige denn in das nächste Jahr zu werfen. Wir müssen jetzt sehr engmaschig beobachten, was die Überwachung der neuen Varianten macht und wie sich das Infektionsgeschehen entwickeln wird. Ich glaube, wenn es kein hohes Infektionsgeschehen gibt, dann gibt es auch weniger Mutationen. Damit können wir die Entstehung von neuen Mutationen bremsen und auch Impfstoffe werden hoffentlich einen Beitrag zu leisten. Dann müssen wir uns diesem Thema der neuen Mutationen vielleicht gar nicht so dramatisch



press briefing

stellen. Damit das nicht nur in Deutschland, sondern überall auf der Welt so ist, müssen wir dafür sorgen, dass der Impfstoff auch außerhalb der Industrienationen verteilt wird. Sonst kommt das Problem wieder auf uns zu, weil sich neue Varianten dort entwickeln können und dann wieder eingetragen werden. Es spielen noch sehr viele Faktoren eine Rolle, bevor wir bewerten können, wie unser neues postpandemisches Leben mit SARS-CoV-2 aussehen wird. Dieses Jahr sind wir noch mittendrin, auch wenn wir im Herbst vielleicht eine andere Situation haben. Was jetzt die Routine wird, das können wir erst ab 2022 frühestens bewerten. Ich bin aber zuversichtlich, mit den Tools, die wir jetzt haben und dem, was jeder Einzelne beitragen kann, dass wir auf einem guten Weg aus der Pandemie sind und, dass wir in einem Jahr hoffentlich ganz anders über die Situation im Land sprechen werden können.

Moderatorin [01:10:10]

Danke, Frau Addo, das waren wirklich nochmal sehr wichtige Aspekte hier in diesem letzten Statement. Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie sich heute die Zeit genommen haben. Ich bedanke mich auch an alle Journalistinnen und Journalisten. Ich entschuldige mich nochmal für die technischen Probleme am Anfang. Trotz einem Jahr digitalen Press Briefings kommt es immer noch zu solchen Ausfällen. [Das] tut uns sehr leid. Wie gewohnt werden wir das Video relativ schnell innerhalb der nächsten Stunden bei uns auf der Webseite verfügbar machen. Und auch das Transkript werden Sie spätestens morgen auf unserer Webseite finden können. Vielen Dank auch für die Fragen und Ihre Teilnahme. Ich wünsche Ihnen einen wunderschönen Nachmittag.



press briefing

Ansprechpartnerin in der Redaktion

Annegret Burkert

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH
Schloss-Wolfsbrunnenweg 33
69118 Heidelberg
Amtsgericht Mannheim
HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH
Rosenstr. 42–44
50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Volker Stollorz

