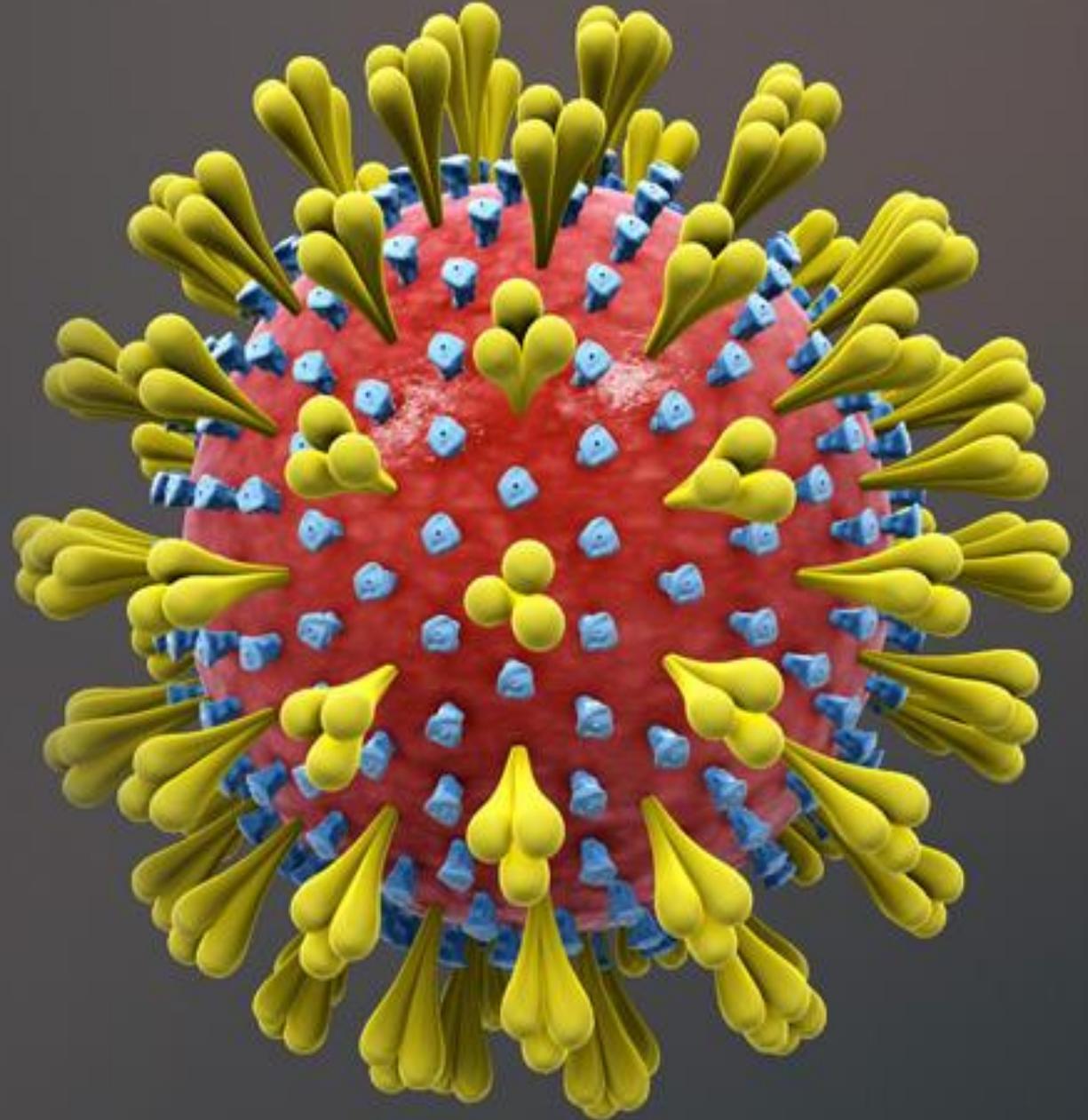


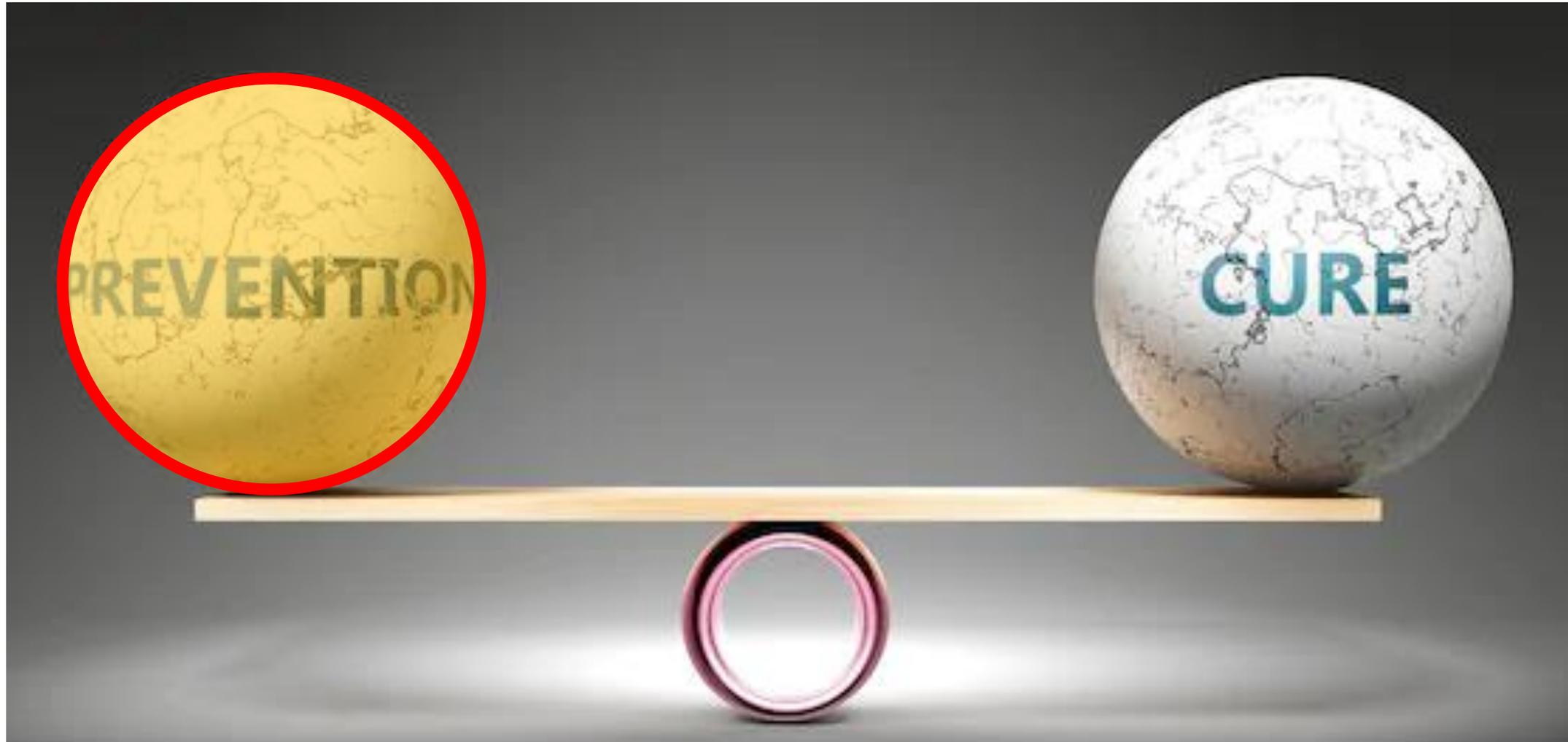
# Die Corona-Situation:

Wo stehen wir mit den Medikamenten  
und mit den Impfstoffen?

*...aktuell am 22. April 2021 ...*

Jochen Maas





- Welche Impfstoffe gibt es schon, kommen noch weitere?
- Unterschiede mRNA- und Vektorimpfstoffe
- Herstellung von mRNA-Impfstoffen
- Herstellung von Vektor- und Proteinimpfstoffen
- Zeitlinien – Warum hinkt die Produktion in Europa hinterher?
- Ausblick zur Zuversicht
  - Wie gefährlich sind die Mutationen?
  - ... und wie häufig bzw. gefährlich Nebenwirkungen?
  - Wo stehen wir mit Kinderimpfstoffen?
  - Was sehen wir in „geimpften“ Ländern?
- Fazit



21.12.2020,  
06.01.2021  
29.01.2021  
10.03.2021  
Grünes Licht EMA

# Unterschiedliche Ansätze: Impfstoffe



Ausgehend von „Genschnipseln“ des Virus (**mRNA-Impfstoff**)



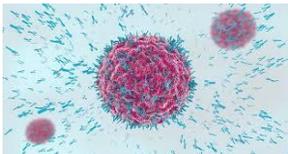
**Vektor**impfstoff („*Lebendimpfstoff*“: Spikeprotein in Vektorviren eingebaut)



**Protein**impfstoff („*Totimpfstoff*“: Spikeprotein in Viren exprimiert, dann extrahiert)



„Paramunitätsinducing“



Passive Immunisierung

# Vergleich der am weitesten fortgeschrittenen Impfstoffe

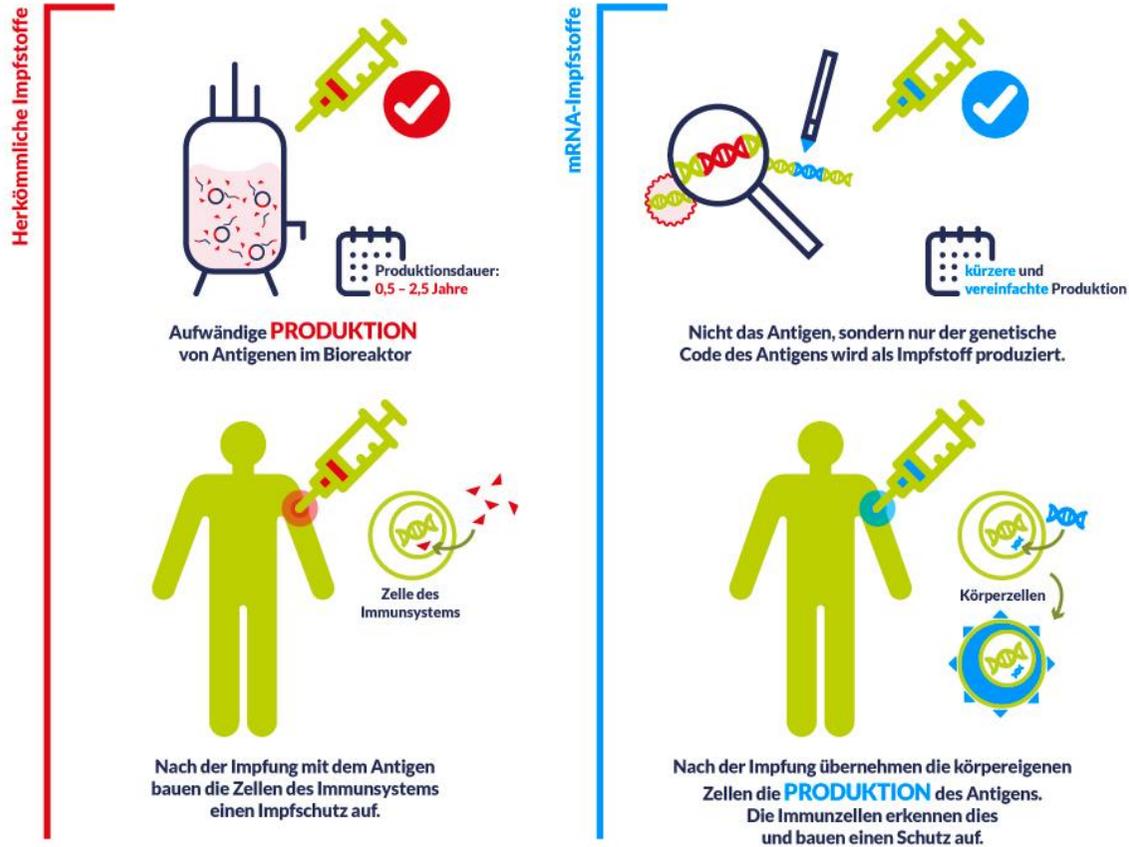
Firma	Prinzip	Probanden	Wirksamkeit	Kapazitäten	Logistik	Preis/Dosis	Zulassung
	mRNA	44.000	95% (auch ältere)	1.3 Mrd <sup>1</sup> in 2021	- 70°C	Ca. 12 €	EU: bedingt
	mRNA	30.000	95%	0.5-1.0 Mrd <sup>1</sup> in 2021	- 20°C	Ca. 18 \$	EU: bedingt
	Vektor	12.000	70% (?)	3.0 Mrd <sup>2</sup> in 2021	2 – 8 °C	Ca. 1.78 €	EU: bedingt
	Vektor	40.000	66% (57-72%)	0.5-1.0 Mrd <sup>2</sup> in 2021	2 – 8 °C	Ca. 10 \$	EU: bedingt

1: *Signifikanter Anstieg durch Kooperationen zu erwarten....*

*...CureVac, NovaVax ante portas*

2: *Aktuelle Lieferschwierigkeiten*

## Was können mRNA-Impfstoffe?



- „Revolution“ der Impfstoffentwicklung und Produktion
- Schneller, billiger, reaktiver (6 Wochen vs. 1-2 Jahre)



Beeinträchtigung des Erbgutes?

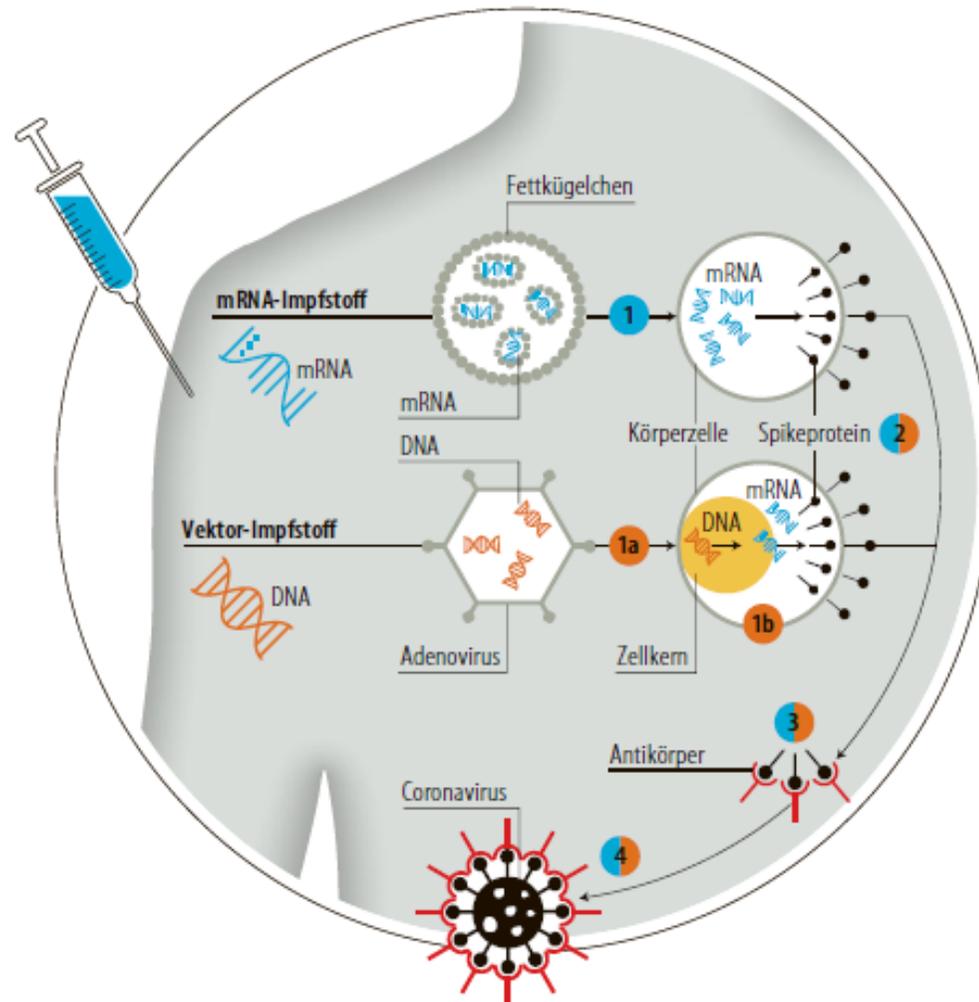
**Nein.**  
einfach nein.

- Räumliche Trennung RNA – DNA
- Informationsfluß nur vom Kern zum Plasma
- Rascher Abbau der mRNA nach Ablesung
- Kein U sondern U als RNA-Base
- Etc.

# Unterschiede mRNA-Impfstoffe – Vektorimpfstoffe (2)

## So wirken die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe

Der mRNA-Impfstoff von Biontech/Pfizer und Moderna  
sowie der Vektor-Impfstoff von Astra-Zeneca



### mRNA-Impfstoff

- 1 Die Impfung schleust die genetische Information für die Erzeugung des Spike-Proteins in den Körper. **Fettkügelchen** dienen als Transportmittel

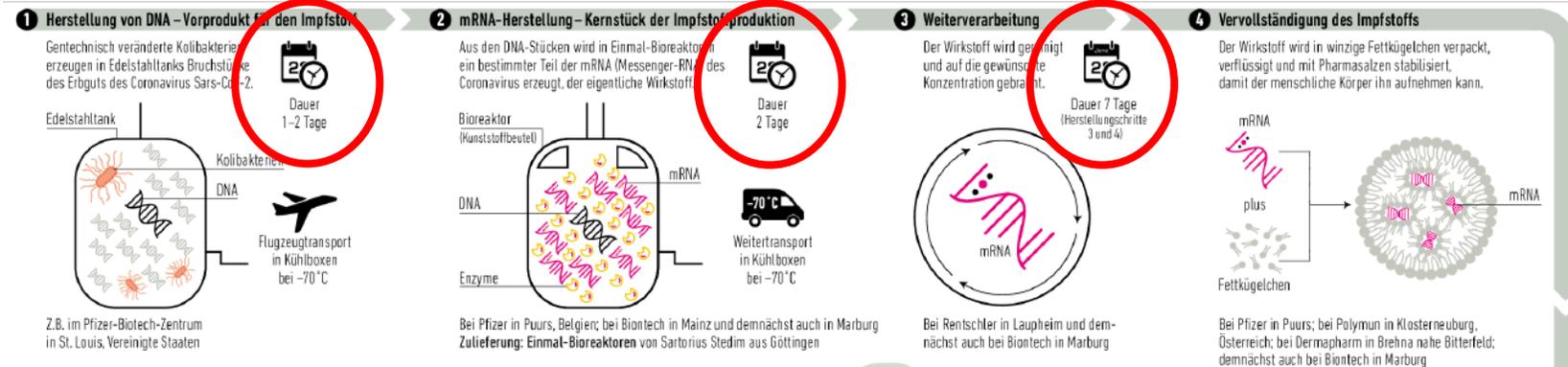
### Vektor-Impfstoff

- 1a Die Impfung schleust **Adenoviren** mit der Information zur Erzeugung des Spike-Proteins in den Körper.
- 1b Aus der **Adenoviren** - DNA-Vorlage wird im Zellkern mRNA synthetisiert

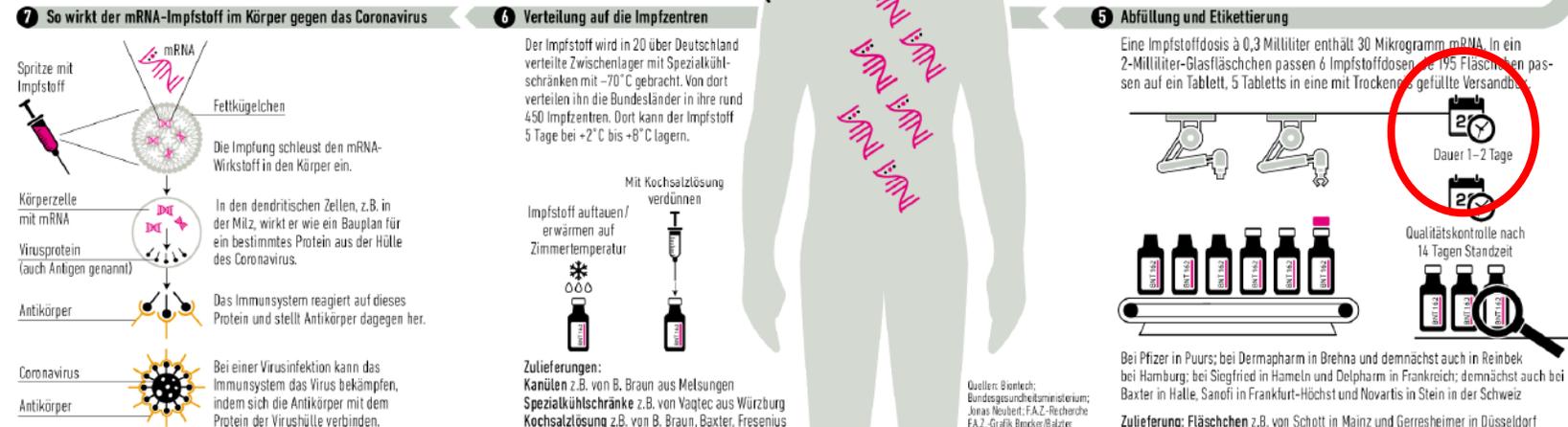
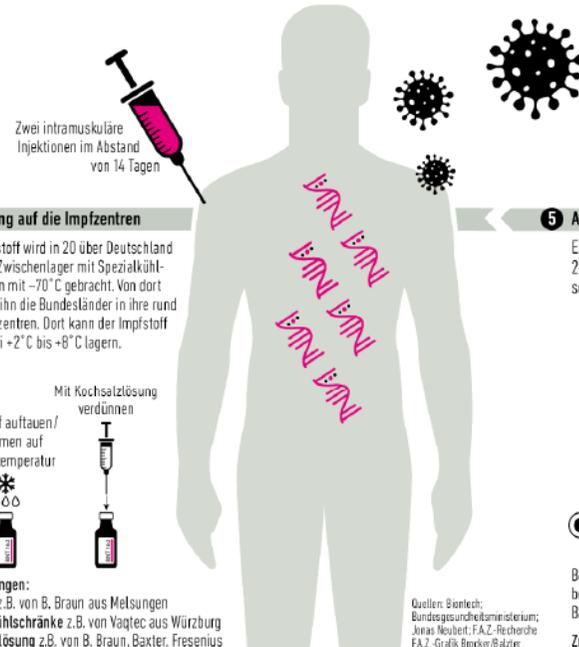
- 2 Die mRNA dient als Bauplan für das Spike-Protein der Coronavirus-Hülle

- 3 Das Immunsystem reagiert auf das Spike-Protein und stellt Antikörper etc. bereit

# mRNA-Impfstoffe: Herstellungsprozess



## So wird der Corona-Impfstoff von Biontech hergestellt



Ca. 6 Wochen

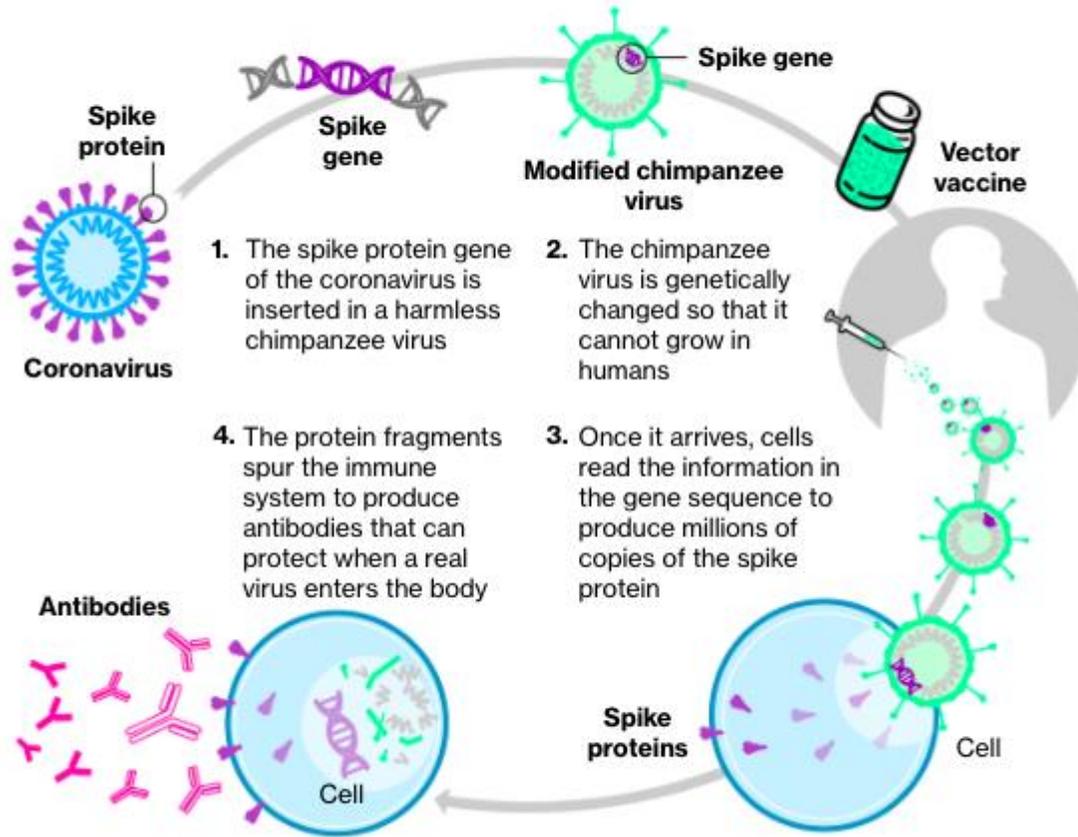
# mRNA-Impfstoffe: Herstellungsprozess (auf molekularer Ebene)



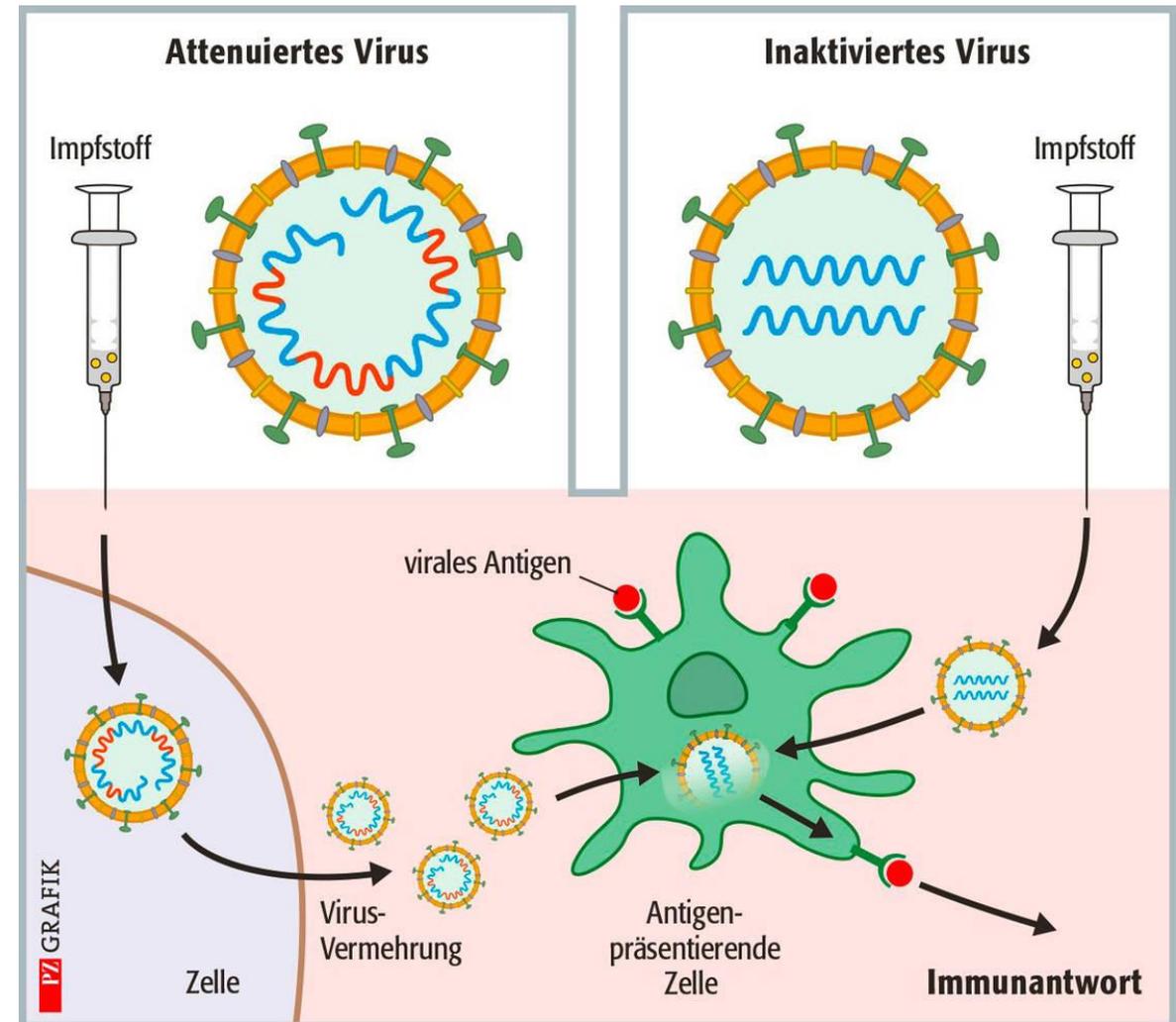
# Vektorimpfstoffe: Herstellungsprozess

## How the Oxford-AstraZeneca Vaccine Works

The viral vector vaccine uses a harmless virus to transport genetic material which triggers an immune response to the coronavirus



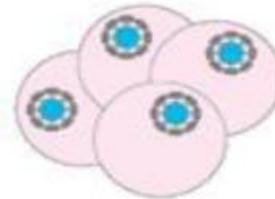
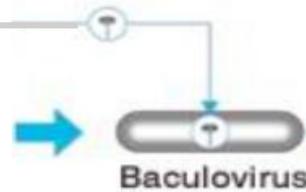
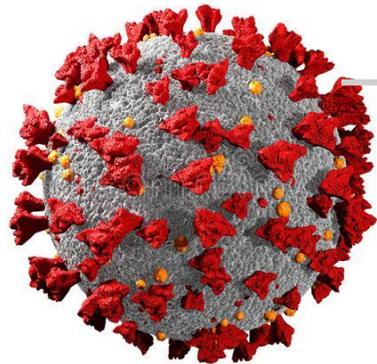
Sources: University of Oxford, AstraZeneca, Bloomberg research



# Protein(Tot)Impfstoffe: Herstellungsprozess

Specific Sequence  
Spike Protein\*

Engineer Baculovirus with  
gene of interest



Culture insect cells in  
bioreactor. Infect (48-72 hr)  
cells with Baculovirus.



Purify drug substance  
(>90% target)



Formulate and fill



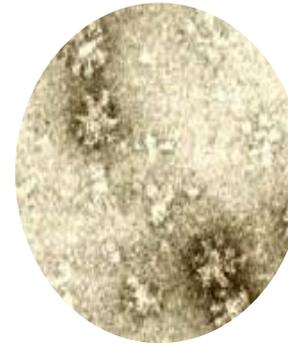
Baculovirus mit dem  
Gen für Spikeprotein



Infizierung von  
Insektenzellen  
(Raupe des Eulenfalters)

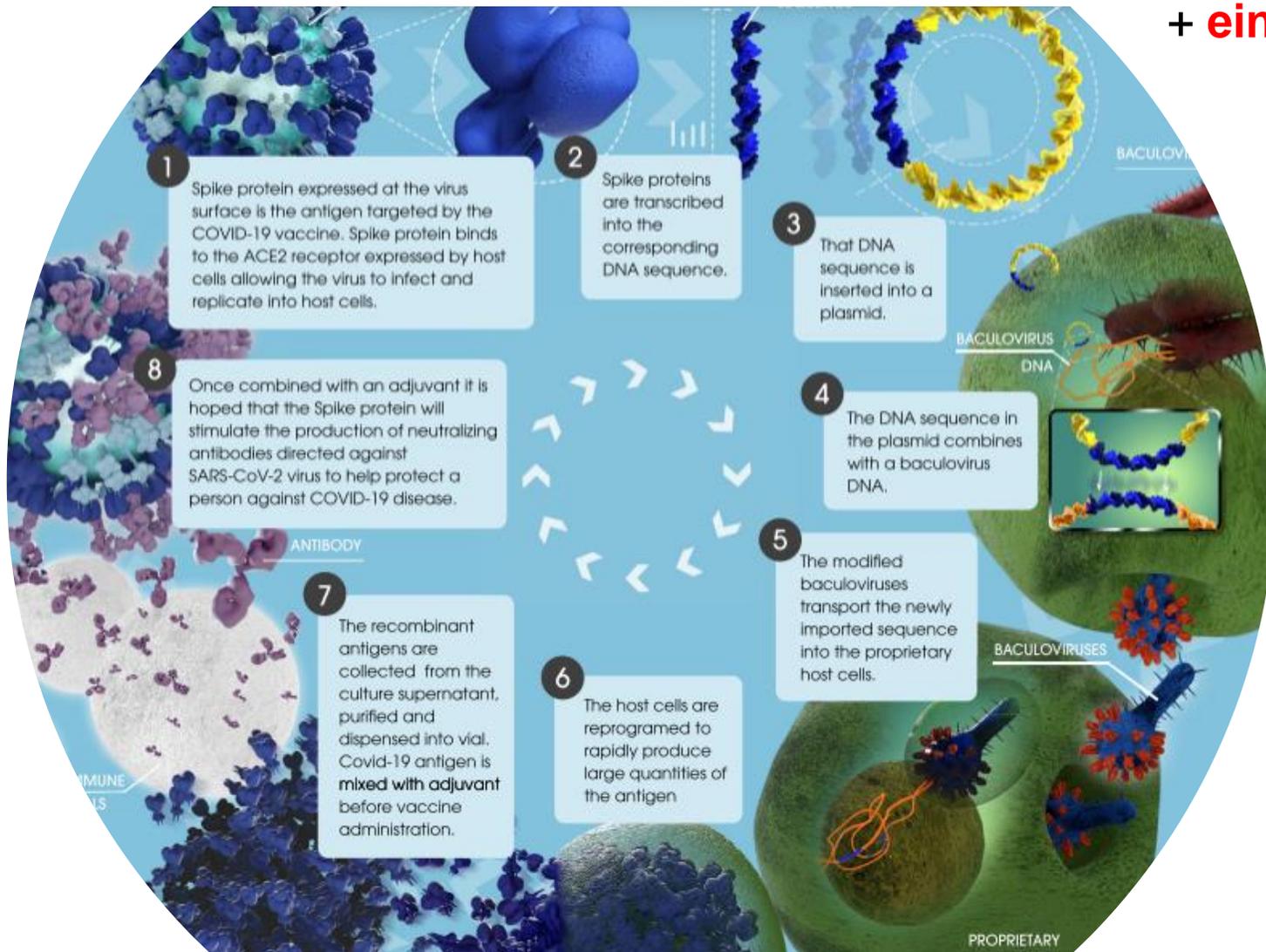


Inkubation



Reinigung





+ **ein Adjuvans** (unspezifischer Wirkverstärker)

- **Antigen:** Spezifische Wirkung
- **Adjuvans:** Unspezifische Verstärkung
  - Langsamere Freisetzung
  - Lokale Gewebereizung
  - Etc.

## Warum ein Adjuvans?



## Impfstoffe:

- Mehrere Ansätze bereits am Menschen (4)
- Es werden noch mehrere dazukommen (Novavax, Curevac, Sputnik V (?), Sanofi)
- Produktionskapazitäten aktuell (noch) limitiert
- Wirksame Mengen im größerem Maßstab verfügbar Q2/Q3 2021
- Reicht die Kapazität der Impfzentren?  
*Aktuell 200.000/Tag...*
- Hausärzte, Fachärzte, Betriebsärzte....

## Lieferprognosen von Covid-19-Impfstoffen bis Ende 2021

Geschätzte Zahl der Impfdosen in Millionen	4. Quartal 2020	1. Quartal 2021	2. Quartal 2021	3. Quartal 2021	4. Quartal 2021
<b>Biontech/Pfizer</b>	<b>1,3</b>	<b>10,9</b>	<b>31,5</b>	<b>17,6</b>	<b>2,7</b>
<b>Biontech/Pfizer zusätzlicher Vertrag<sup>1)</sup></b>			<b>8,7</b>	<b>17,1</b>	<b>10,8</b>
<b>Moderna</b>		<b>1,8</b>	<b>6,4</b>	<b>17,6</b>	<b>24,6</b>
<b>Moderna zusätzlicher Vertrag<sup>1)</sup></b>				mindestens <b>9,1</b>	mindestens <b>18,3</b>
<b>Astra-Zeneca</b>		<b>5,6</b>	<b>16,9</b>	<b>33,8</b>	
<b>Johnson &amp; Johnson</b>			<b>10,1</b>	<b>22,0</b>	<b>4,6</b>
<b>Curevac</b>			<b>3,5</b>	<b>9,4</b>	<b>11,7</b>
<b>Sanofi/GSK<sup>2)</sup></b>					mindestens <b>27,5</b>
<b>Geschätzte Gesamtmenge</b>	<b>1,3</b>	<b>18,3</b>	<b>77,1</b>	<b>126,6</b>	<b>100,2</b>
<b>Kumulierte Gesamtmenge</b>	<b>1,3</b>	<b>19,6</b>	<b>96,7</b>	<b>223,3</b>	<b>323,5</b>

# Hindernisse, selbst wenn Impfstoffe da sind...

~~➤ Investitionsproblem~~

↳ Impfstoff



- Produktionsproblem: *Wir brauchen ca. 10 Milliarden Dosen.... Aber auch Kanülen, Ampullen, Stopfen, etc.*
- Fertigungsproblem: *Manche Impfstoffe brauchen – 70°C...*
- Logistikproblem: *Cargo für 8000 Boeing-747....*

### Logistik der Lieferung des Corona-Impfstoffs



-  Ungefähr 15 000 Flüge
-  200 000 Palettenlieferungen
-  15 000 000 Zustellungen in Kühlboxen wären notwendig für den Versand von:
-  10 Milliarden Impfdosen im strengen und konventionellen Szenario

Angekündigte Produktionskapazitäten 2021:

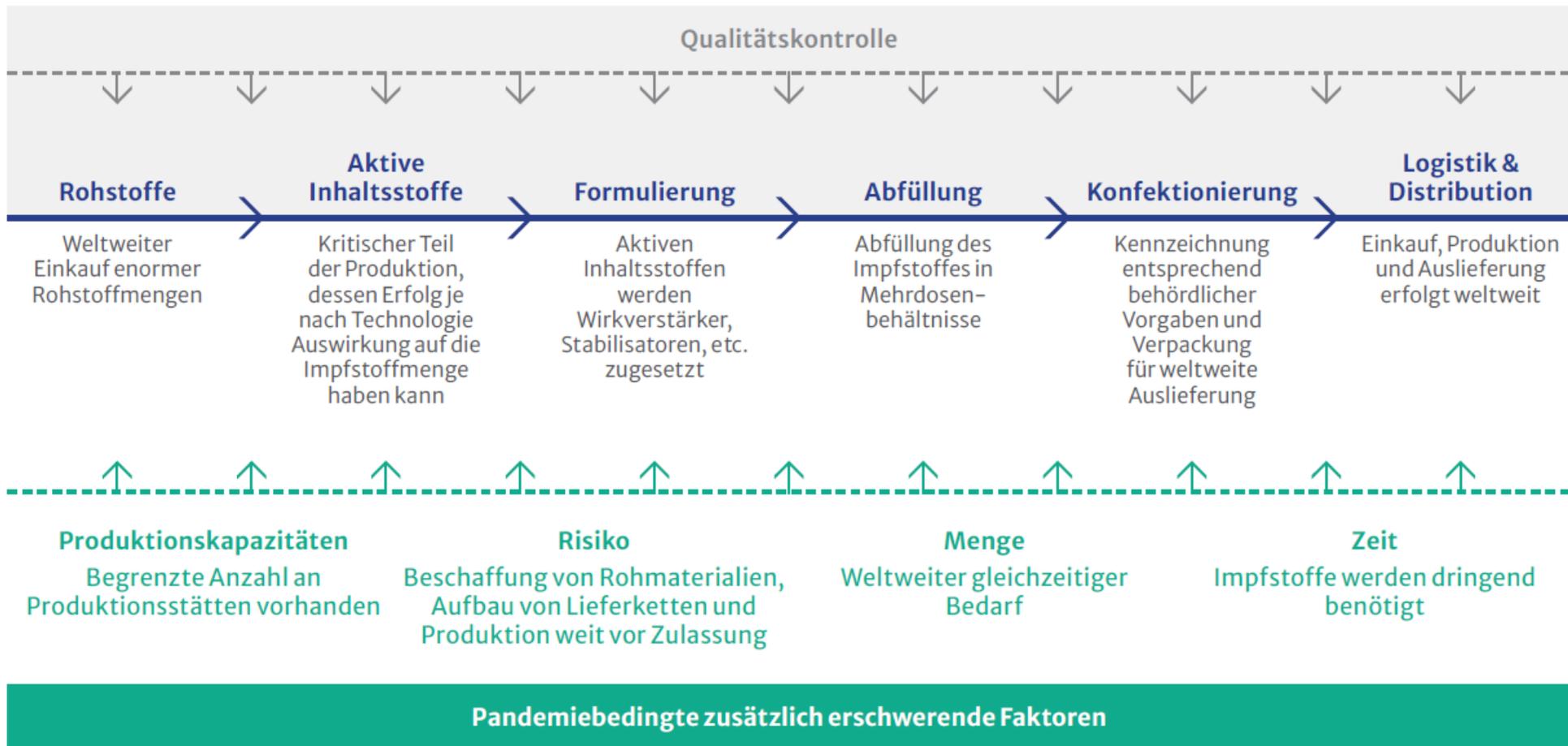
- Bei –70° Celsius: RNA 3,3 Milliarden Impfdosen
- Bei 0 bis 10° Celsius: Protein-Untereinheit, virusartige Partikel, inaktivierte Viren, DNA und viraler Vektor 6,3 Milliarden Impfdosen

Quelle: DHL/Foto Bloomberg/EA.2 - Grafik Netbit

Trockeneisbehälter zum Transport von Impfstoffen

## Pandemische Impfstoffproduktion ist komplex

Komplexe aufeinander aufbauende Produktionsprozesse, weltweite Logistik, Qualitätskontrolle bei jedem einzelnen Produktionsschritt werden durch zusätzliche Faktoren der pandemischen Impfstoffproduktion erschwert.



# Wird sich SARS-CoV-2 verändern?

COMMENTARY

## Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2

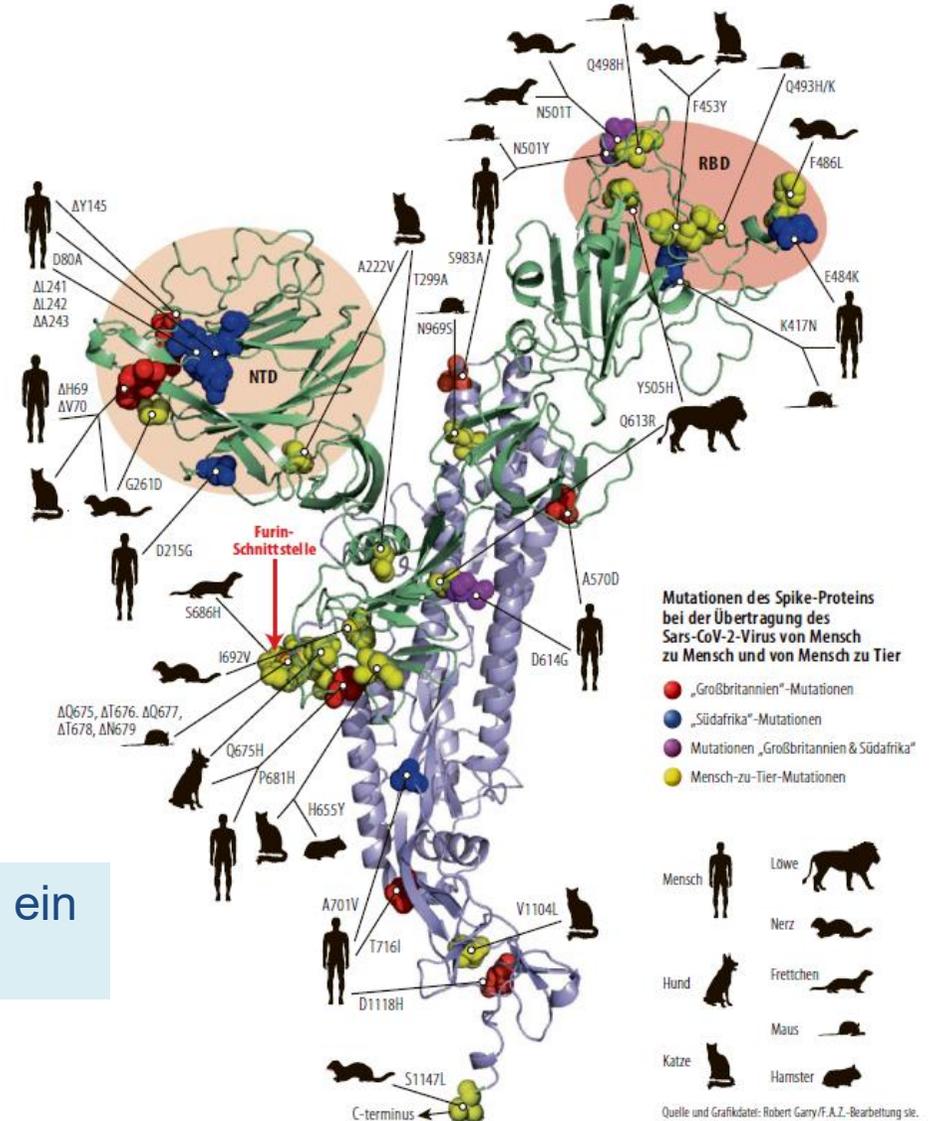
Jason W. Rausch<sup>a</sup>, Adam A. Capoferri<sup>a,b</sup>, Mary Grace Katusiime<sup>a</sup>, Sean C. Patro<sup>a</sup>, and Mary F. Kearney<sup>a,1</sup>

Scientists worldwide are racing to develop effective vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of immune response. Hence, tracking genetic variation in the SARS-CoV-2 surface glycoprotein is of paramount importance for determining the likelihood of

„langes“ Genom: 30.000 Basenpaare incl. NSP<sub>14</sub>

- Schweine, Rinder, Hühner: *Keine* Wirte, *keine* Reservoirre
- Nerze: Reservoirre (Y<sub>453</sub>F), aber aktuell *keine* Gefahr!
- Englische (B. 1.1.7) und südafrikanische Varianten (B. 1.351): Kontagiöser, B. 1.1.7 nicht morbider

„Mutation“ ist kein apokalyptisches Geschehen, sondern ein völlig wertfreier biologischer Vorgang



# Aus aktuellem Anlass: Mutationen bei Viren

- Alle Viren mutieren irgendwann ( kleine Kopierfehler bei extrem hoher Zahl der Virusnachkommen)
- Das SARS-Cov-2 Virus hat eine relativ geringe (!) Mutationsrate, um den Faktor 7-10 geringer als die des Grippe-Virus.
- Mutationen sind generell ungerichtet und erhalten erst durch einen Selektionsdruck eine bestimmte Richtung. Insofern können Mutationen sowohl in eine „gute“ als auch in eine „schlechte“ Richtung gehen.
- Die im UK und in Südafrika aufgetretene Mutation ist kontagiöser, also ansteckender, als die bei uns bekannte Variante (30%!). Sie hat aber nach dem aktuellen Erkenntnisstand keine erhöhte Morbidität/Mortalität
- Es gibt erste Hinweise auf Mutationen in Richtung „harmloser“ ....

 ... und was bedeutet das jetzt für's Impfen?

- Alle bisher bekannten SARS-Cov-2-Varianten beeinträchtigen die Wirkung der mRNA-Impfstoffe nicht oder nur wenig!  
Das gilt auch für die UK/Südafrika-Variante!
- Impfstoffe werden nie ganz „unwirksam“ !!!!
- Und last but not least: Neue Impfstoffe sind machbar – siehe Grippe! Angenommener Zeitraum: 6 Wochen (!!!!!)

# Was ist jetzt mit AZ?

## Aktuelle Inzidenz der Sinusvenenthrombosen:

169 Fälle bei 34 000 000 Geimpften (8.4.)

➤ das ergibt eine Inzidenz von 0,0005%

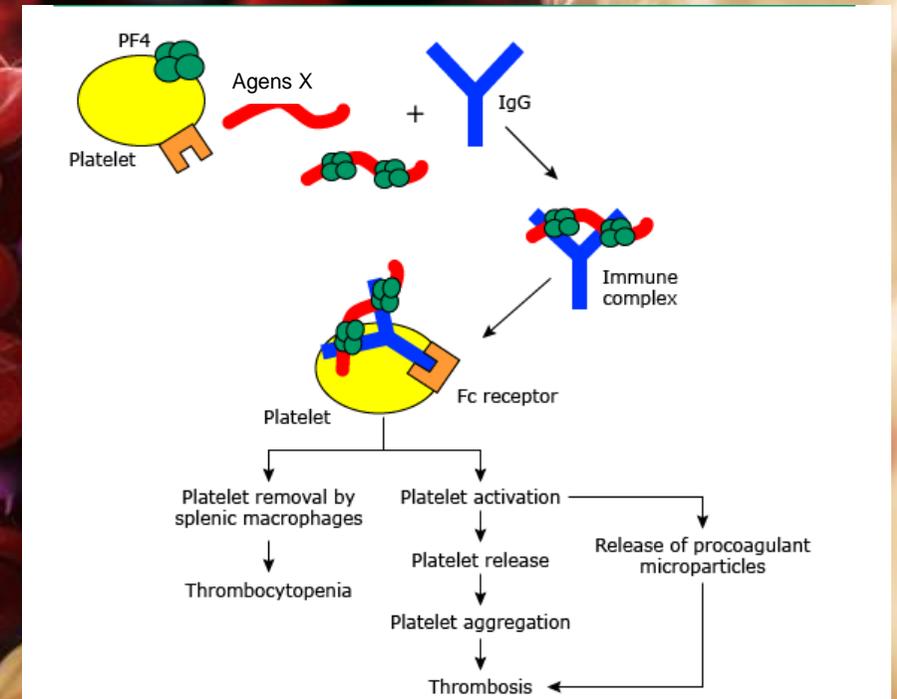
➤ Zum Vergleich: Todesrate Covid-19: 1-2%

Zeitlicher Zusammenhang Impfung ✓

Mechanismus ✓

Verantwortliches Agens ?

(J&J ?, Clarkson-Syndrom?)



# Wo stehen wir mit den Kinderstudien?

- |                             |                  |   |
|-----------------------------|------------------|---|
| ➤ BioNTech-Pfizer:          | Zugelassen ab 16 | } ➤ Grund sind nicht <i>schlechte</i> , sondern <i>fehlende (!)</i> Daten |
| ➤ Alle anderen Impfstoffe:  | Zugelassen ab 18 |   |
| ➤ Schwangere und Stillende: | Nicht zugelassen |   |

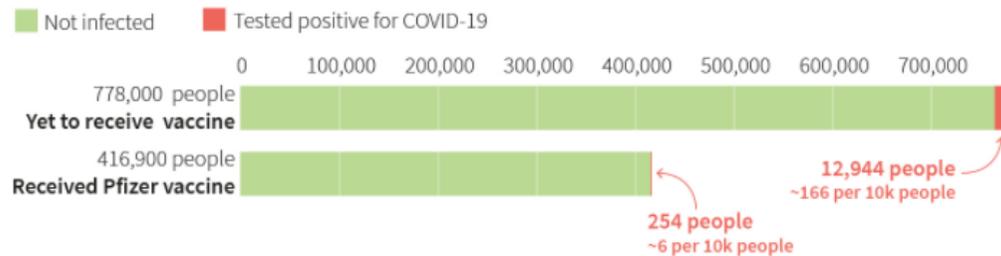
- BioNTech-Pfizer: - Studie mit 12-15-jährigen (2259 Probanden): Wirksamkeit 100%, keine Nebenwirkungen  
- Studie mit Kindern von ½ Jahr bis 12 Jahren gestartet
- Moderna: Kinderstudie mit 6750 jüngeren Kindern (1/2 Jahr-12 Jahre) gestartet (KidCOVE); Daten Q3 2021
- Wenige Kinder nach Gerichtsbeschuß bereits geimpft

- **Schwangere und Stillende:** Erste Daten mit wenigen Freiwilligen verfügbar (Massachusetts General Hospital, 131 Frauen):
  - Alle Frauen hatten Antikörper
  - Diaplazentarer Übertritt von Antikörpern gezeigt (Antikörper im Nabelschnurblut)
  - Lactogener Transfer von Antikörpern gezeigt (Antikörper in der Muttermilch)
  - Keine Nebenwirkungen beobachtet

## Wochenübersicht 1.2 – 5.2.2021 in Israel

### COVID-19 infections among vaccinated people

As per Israel's Maccabi Healthcare Services, less than 0.06% of the vaccinated people were infected with COVID-19 after they were fully inoculated. They showed mild symptoms of COVID-19 after more than a week of receiving the Pfizer vaccine, compared to a control group where around 1.7% tested positive for the virus.



**93%**

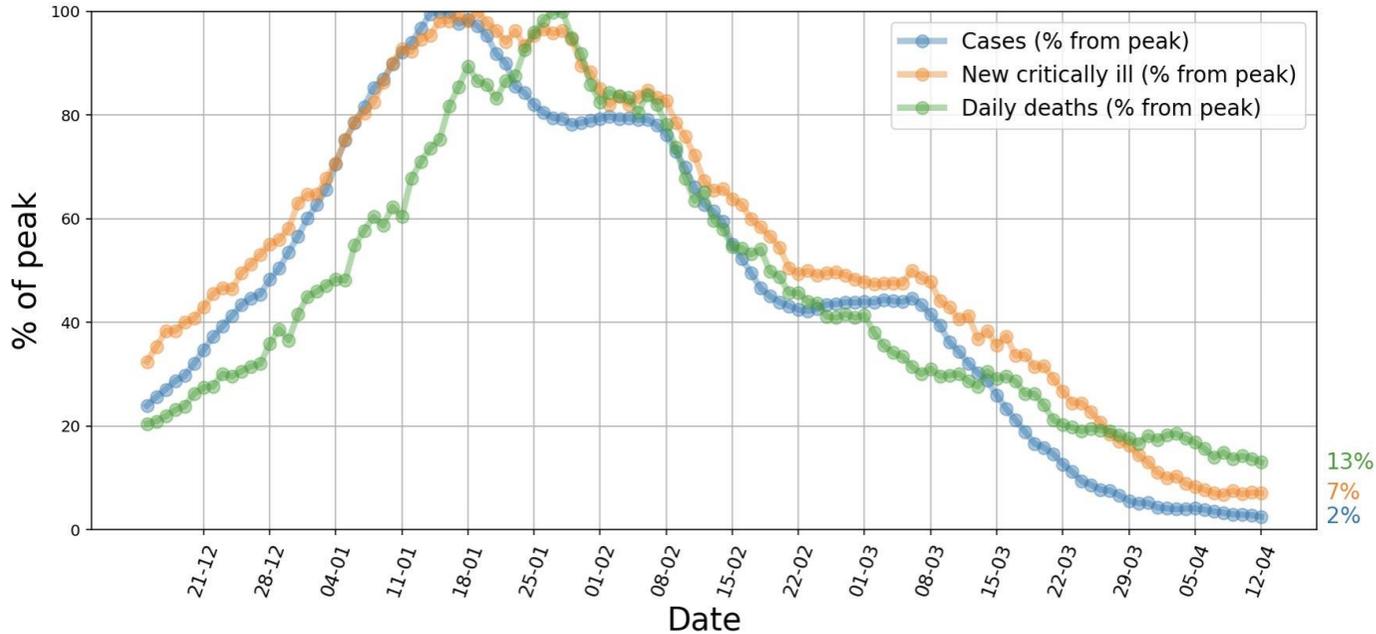
- Kinder- und Schwangeren-Studien gestartet (Moderna)

## Erste Daten zur sterilen Immunität:

- 89,4% der Geimpften werden nicht nur nicht krank, sondern geben das Virus auch nicht weiter
- Daten für BioNTech, Hinweise auch für AstraZeneca
- Daten von 1.7 Mio Geimpften:
  - Geimpft: 1842 Infektionen: 11.5 Infektionen/100.000 Personen-Tage
  - Ungeimpft: 76.797 Infektionen: 114,4 Infektionen/100.000 Tage
- Wichtig: Variante B1.1.7. in Israel: 81%

- Keine Weitergabe des Virus, bessere Pandemiekontrolle
- Bildung neuer Varianten langsamer (geringere Virenanzahl)
- Herdenimmunität tatsächlich erreichbar

# Impfen wirkt – und wie...



Israel

**85% Impf- bzw. Durchseuchungsrate**

- 98% weniger Infektionen
- 93% weniger schwere Verläufe
- 87% weniger Todesfälle



**Krempeln Sie die Ärmel hoch!**



**SARS-CoV-2 wird nicht das letzte für Menschen „neue“ Virus gewesen sein.**

Wir sollten alles daran setzen, dessen Verbreitung dann **lokal zu begrenzen** („Epidemie statt *Pandemie*“) und **sein Genom sofort zu analysieren** und die Information für potentielle **Impfstoffe** zu nutzen.

# Fazit (2) – was kommt nach Covid-19?

- **Virenbestimmung in Wildtieren** kann auch **prophylaktisch** beginnen
- Wir kennen die **Quellen neuer Viren** und sollten **entsprechende Maßnahmen** ergreifen
  - Verbot von Wildtiermärkten trotz kultureller Widerstände
  - Vorsicht beim immer weiteren Vordringen in unberührte Gebiete, v. a. mit Haustieren
  - Artgerechtere Tierhaltung auch in Industrieländern
- **Persönliche Schutzausrüstung** sollte immer ausreichend vorrätig sein
- **Hygiene** nicht nur in Krisenzeiten
- **Bekämpfung jeglicher Impfmüdigkeit**
- Stärkung der **Antiinfektiva- und Virenforschung**
- Fokus weit mehr auf „**one health**“
- „**Multifunktionsimpfstoffe**“



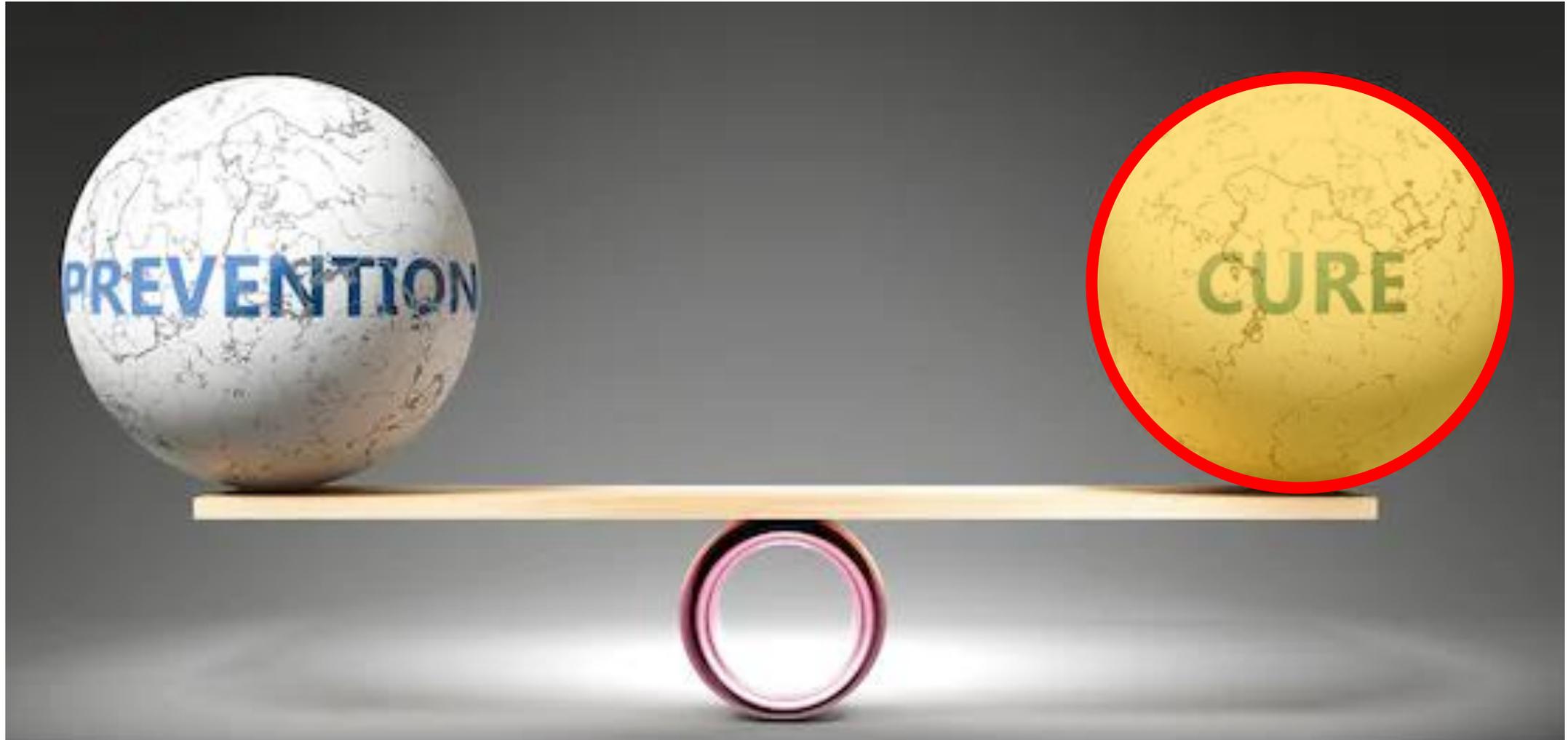
... und last but not least...

 **Wir haben kein Impfstoffdesaster.....**



- Es gab noch nie eine so gute Zusammenarbeit aller Beteiligten
- Eine so schnelle und perfekte Impfstoffentwicklung gab es noch nie
- Wir sind ein privilegiertes Land
- Wir haben kein „Bestellproblem“, sondern Produktionsanlaufschwierigkeiten...
- ...die wir unter Kontrolle bekommen

 **Wir haben ein Impfstoffwunder !!!!!**



➤ **Antivirale Medikamente**, die ursprünglich gegen HIV, Ebola, Hepatitis C, Grippe, SARS oder MERS (zwei von anderen Coronaviren hervorgerufene Krankheiten) entwickelt wurden. Sie sollen die Vermehrung der Viren blockieren oder verhindern, dass sie in Lungenzellen eindringen. Auch ein altes Malaria-Medikament wird geprüft, dessen Wirksamkeit gegen Viren erst vor kurzem entdeckt wurde.

Remdesivir  
Leronlimab  
Lopinavir/Ritonavir  
ATR-002  
APN01  
Chloroquin  
Plitidepsin  
Camostat  
Hydroxychloroquin  
Brilazidin  
Interferone  
Favipiravir

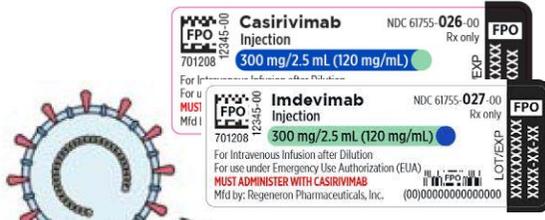
➤ **Immunmodulatoren**, die z. B. gegen Rheumatoide Arthritis oder entzündliche Darmerkrankungen entwickelt wurden. Sie sollen bei schwerem Lungenbefall die Abwehrreaktionen des Körpers so begrenzen, dass diese nicht noch mehr Schaden anrichten als die Viren selbst.

Sarilumab  
Tocilizumab  
Emapalumab  
Fingolimod  
IFX-1  
Anakinra  
Ruxolitinib  
Colchizin

➤ **Medikamente für Lungenkranke**, die z. B. gegen idiopathische Lungenfibrose entwickelt wurden. Sie sollen verhindern, dass die Lunge der Patienten das Blut nicht mehr mit genug Sauerstoff versorgen kann.

NP-120  
BXT-25  
Solnatide

# Therapeutische Angriffspunkte



Status: Klinik, **seit 19. November in USA zugelassen**

Status: Zugelassen (Japan)

Status: Zugelassen (global)



Vaviparivir



SARS-CoV-2

Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)

TMPRSS2

**Entry-Inhibitoren**

Status: Repurposing



Camostat

**Fusionsinhibitoren**



Status: Gescheitert

**RNA-Polymerase-Inhibitoren**

RNA-Replikation  
mRNA

RNA

Translation  
Proteine

ER

Neu gebildete  
Viren im Endosom

**Release-Inhibitoren**

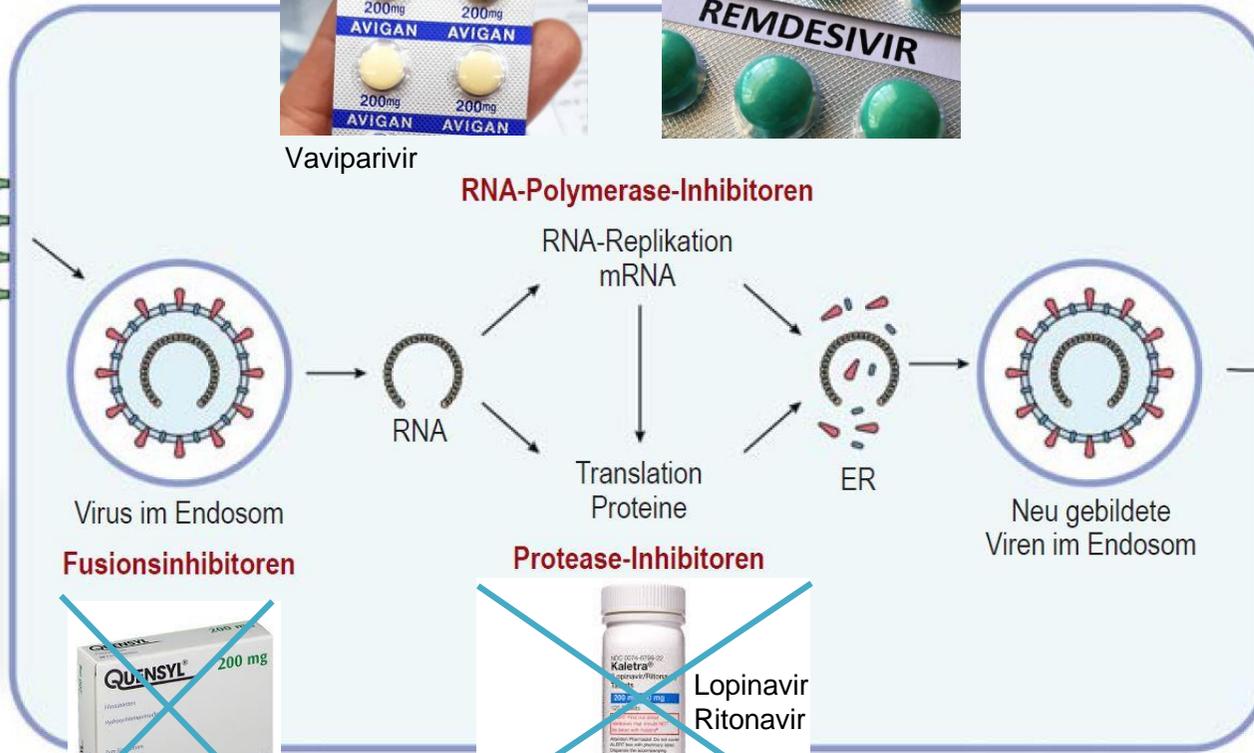
Freisetzung  
durch Exozytose

**Protease-Inhibitoren**



Lopinavir  
Ritonavir

Status: Gescheitert, aber noch Hoffnung...



*Lilly*

## Bamlanivimab: Zugelassen am 9. November 2020

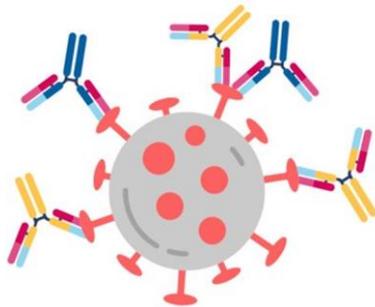
- zur Behandlung leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankungen
- Nur bei Risikopatienten mit beginnenden Symptomen innerhalb der ersten zehn Tage, *nicht* bei hospitalisierten oder beatmeten Patienten
- **monoklonaler Antikörper**, spezifisch gerichtet gegen Rezeptor bindende Domäne des Spike SARS-CoV-2 Proteins
- Deutliche Abnahme der Hospitalisierungen beobachtet, aber Verschlimmerung bei schweren Fällen

*Lilly*

## Baricitinib (JAK Inhibitor) + Remdesivir: Zugelassen am 19. November 2020

- **Kleines Molekül** zur Behandlung hospitalisierter COVID-19 Patienten die Sauerstoff oder mechanische Beatmung benötigen
- Reduziert Entzündungsprozesse durch Blockierung der intrazellulären Signalweiterleitung mehrerer Zytokine
- Verkürzte Genesungszeit, geringere Beatmungs- und Sterberate (35%) am Tag 29

**REGENERON**



## Casirivimab und Imdevimab: Zugelassen am 19. November 2020

- **Antikörper-Cocktail** zur Behandlung leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankungen von Risikopatienten, *nicht* für hospitalisierte Patienten
- binden nicht kompetitiv an zwei Regionen der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne von SARS-CoV-2
- Reduktion der Viruslast, geringere Hospitalisierung
- Ebenfalls Studienabbruch bei fortgeschrittenen Covid-19 Verläufen



# Wo stehen wir mit den Therapeutika?

Bamlanivimab

Baricitinib \* Remdesivir

Casirivimab + Imdevimab

*Lilly*

REGENERON

Notfallzulassungen USA Nov. 2020,  
Casirivimab/Imdevimab auch in D verfügbar

VIR-7831 (GSK4182136)



Notfallzulassung beantragt, Wirksamkeit auch gegen Varianten

Budesonide



*Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): A phase 2, open-label, randomised controlled trial*

*Synthetisches Glucocorticosteroid ("Cortison"); Studie mit 146 Covid-19 Patienten*

*Risiko eines schweren Verlaufs: -91%*

THE LANCET