

MedUni Webex Meeting , 7.12.2020

Covid 19 Impfstoffe und Impfstrategien

Ursula Wiedermann
Zentrum f. Pathophysiologie, Infektiologie & Immunologie;
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin

Medizinische Universität Wien

Nationales Impfgremium; STIKO/RKI



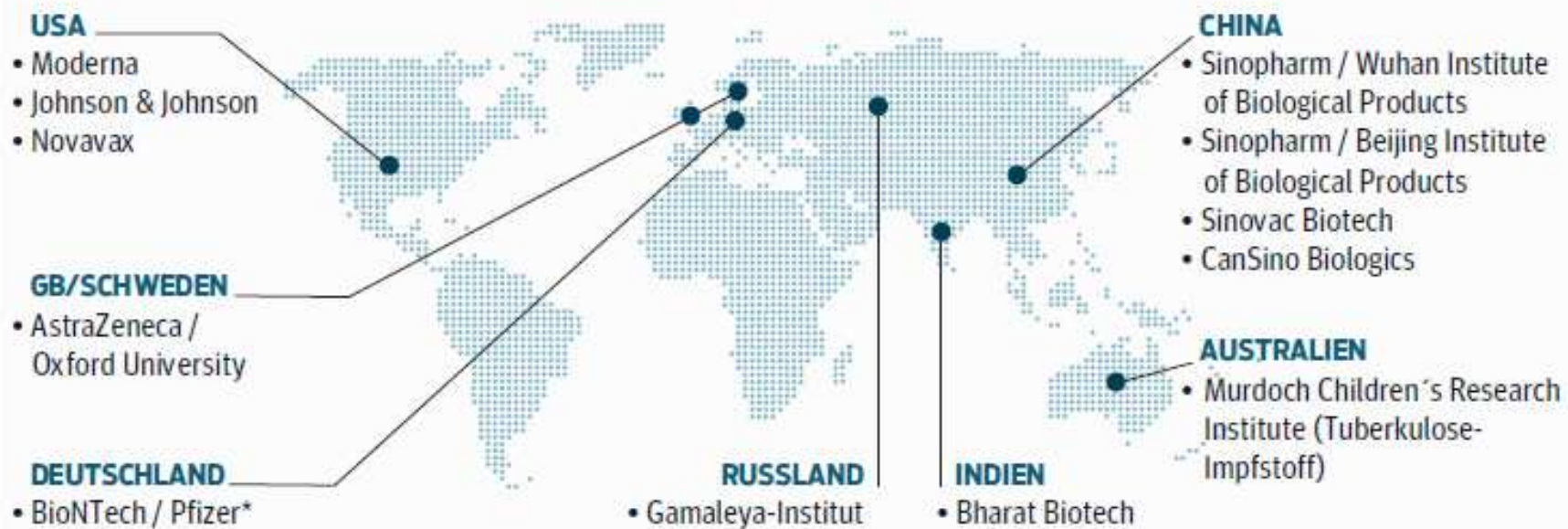
Different vaccine technologies are under development

Technology	Description	Example candidates (not exhaustive)
 Protein	Purified or recombinant proteinaceous antigens from a pathogen to elicit immune response	   
 Nucleic Acid	Genetically engineered plasmid containing the DNA sequence containing sequence for disease-specific antigen Messenger RNA containing sequence for a disease-specific antigen	   
 Viral vector	Chemically weakened viruses to carry DNA, containing sequence for disease-specific antigen, into human cells Adenoviren; Masernviren	   Johnson & Johnson  
 Inactivated	Chemically “killed” virus or subunits of the virus grown under controlled conditions	 

weltweit über 210 Projekte 48 Impfstoffkandidaten im Rahmen von klinischen Studien 11 in Phase III

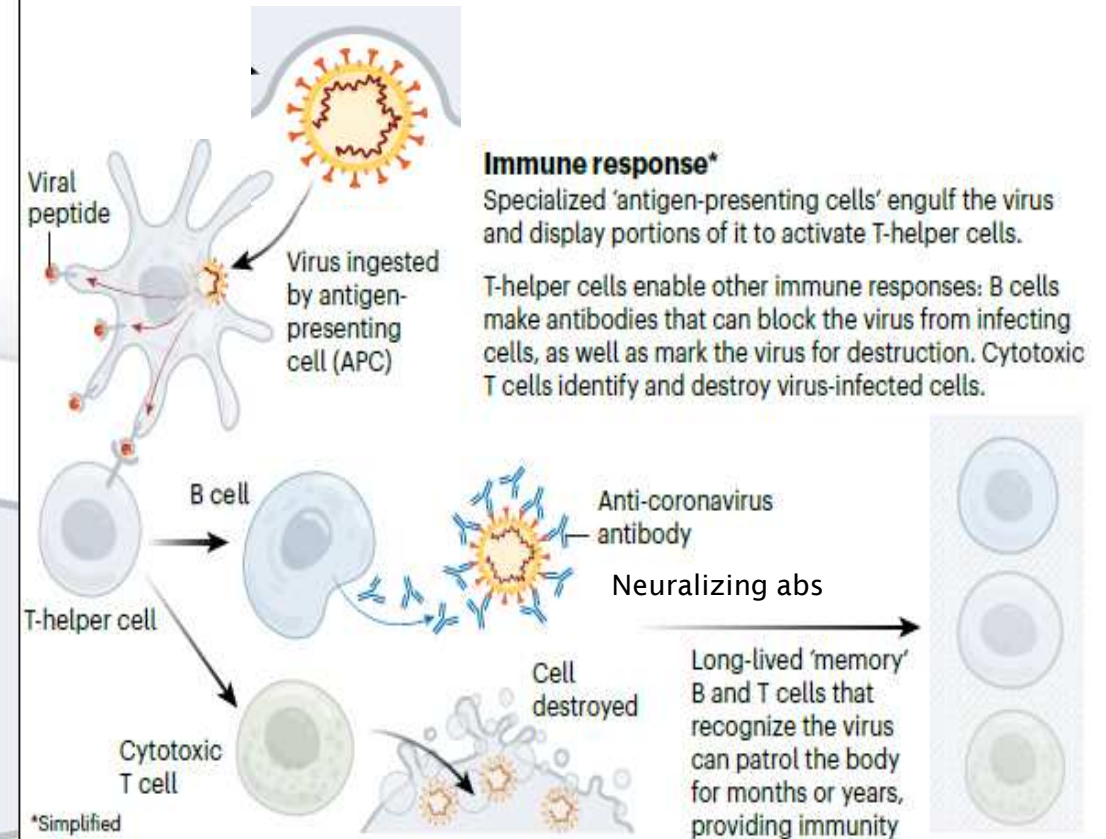
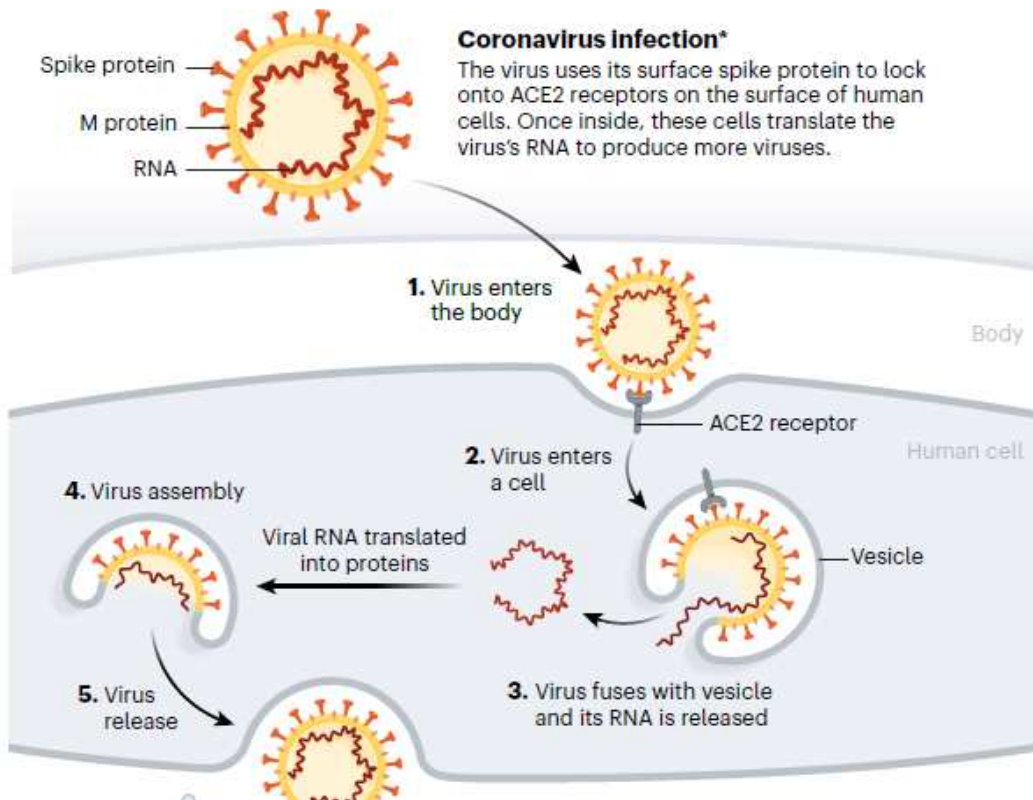
11 sind in der letzten Testphase (Phase III) vor einer möglichen Zulassung.

Dazu kommt ein bereits vorhandener australischer Tuberkulose-Impfstoff, der jetzt auch gegen SARS-CoV-2 getestet wird.



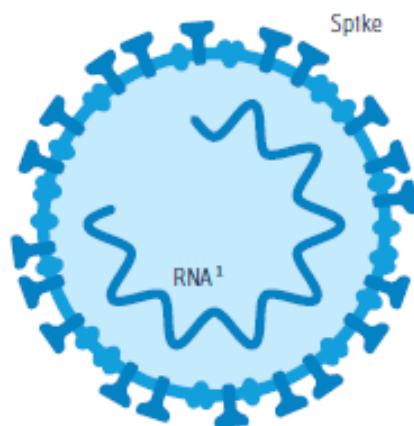
VACCINE BASICS: HOW WE DEVELOP IMMUNITY

The body's adaptive immune system can learn to recognize new, invading pathogens, such as the coronavirus SARS-CoV-2.



Common Types of COVID-19 Vaccines

The virus SARS-CoV-2



¹ containing 11 genes (approx. 29,900 nucleotides)

Viral components in the vaccine

Vaccine with
viral proteins



Viral-vector
vaccine



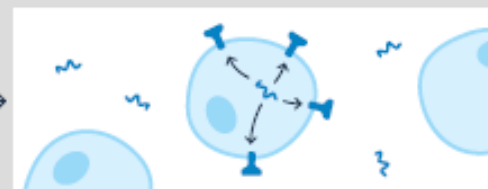
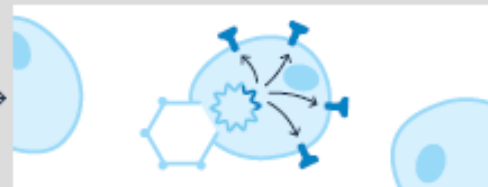
² with one gene from SARS-CoV-2

RNA vaccine



³ with one gene from SARS-CoV-2

In the body after vaccination



Immune
response

Source: vfa

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen
Research-Based
Pharmaceutical Companies

VIRUS VACCINES

At least seven teams are developing vaccines using the virus itself, in a weakened or inactivated form. Many existing vaccines are made in this way, such as those against measles and polio, but they require extensive safety testing. Sinovac Biotech in Beijing has started to test an inactivated version of SARS-CoV-2 in humans.

Weakened virus

A virus is conventionally weakened for a vaccine by being passed through animal or human cells until it picks up mutations that make it less able to cause disease. Codagenix in Farmingdale, New York, is working with the Serum Institute of India, a vaccine manufacturer in Pune, to weaken SARS-CoV-2 by altering its genetic code so that viral proteins are produced less efficiently.

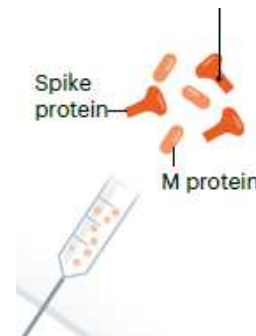
Sinopharm, Sinovac (China)

Inactivated virus

In these vaccines, the virus is rendered uninfected using chemicals, such as formaldehyde, or heat. Making them, however, requires starting with large quantities of infectious virus.

PROTEIN-BASED VACCINES

Many researchers want to inject coronavirus proteins directly into the body. Fragments of proteins or protein shells that mimic the coronavirus's outer coat can also be used.



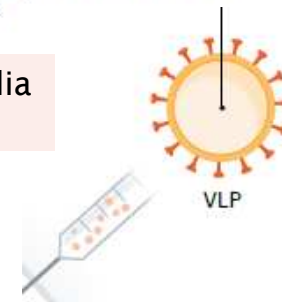
Subunit Vaccines * Adjuvanz ASO3

GSK, Sanofi Pasteur

Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.

SpyBiotech/Serum Institute of India
GSK; Dynavax

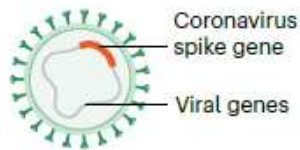


VIRAL-VECTOR VACCINES

Around 25 groups say they are working on viral-vector vaccines. A virus such as measles or adenovirus is genetically engineered so that it can produce coronavirus proteins in the body. These viruses are weakened so they cannot cause disease. There are two types: those that can still replicate within cells and those that cannot because key genes have been disabled.

Replicating viral vector (such as weakened measles)

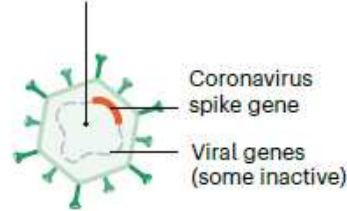
The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.



Measervirus

Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.



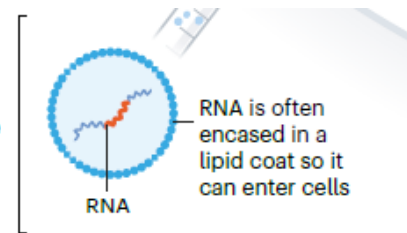
ChAdOX1
AdVac/AD26

AstraZeneca (Oxford)
Johnson & Johnson
Themis/Merck

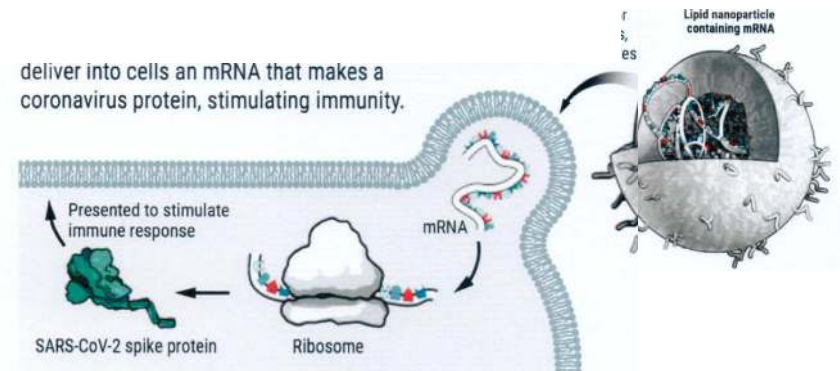
NUCLEIC-ACID VACCINES

At least 20 teams are aiming to use genetic instructions (in the form of DNA or RNA) for a coronavirus protein that prompts an immune response. The nucleic acid is inserted into human cells, which then churn out copies of the virus protein; most of these vaccines encode the virus's spike protein.

RNA vaccine



deliver into cells an mRNA that makes a coronavirus protein, stimulating immunity.



Biontech/Pfizer; Moderna; CureVac

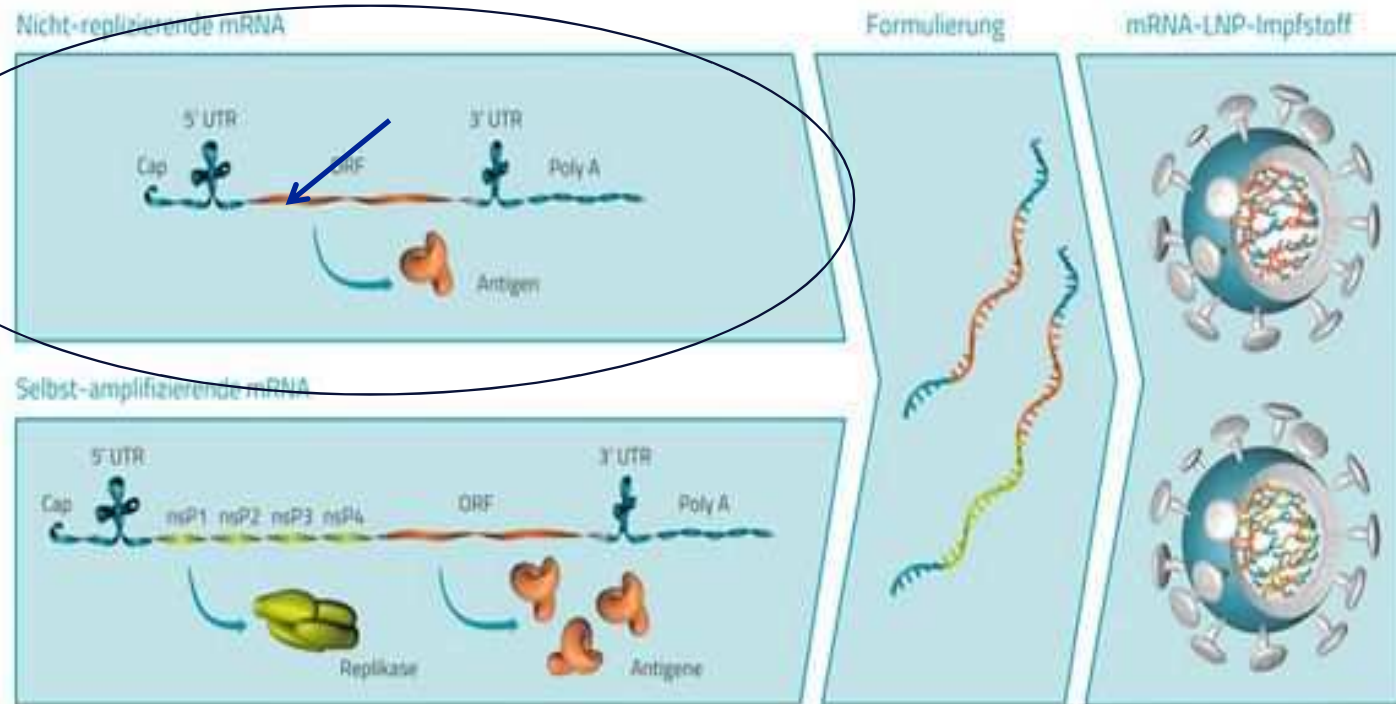
Welche Impfstoffe sind am weitesten in der Entwicklung?

Biontech/Pfizer (mRNA)
Moderna (mRNA)

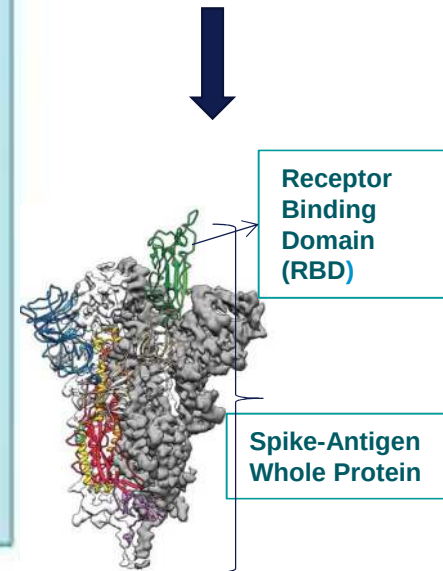
AstraZeneca (Vektor)
Johnson & Johnson (Vektor)
CureVac (mRNA)

mRNA Vaccines- application formation

Non replicating
mRNA



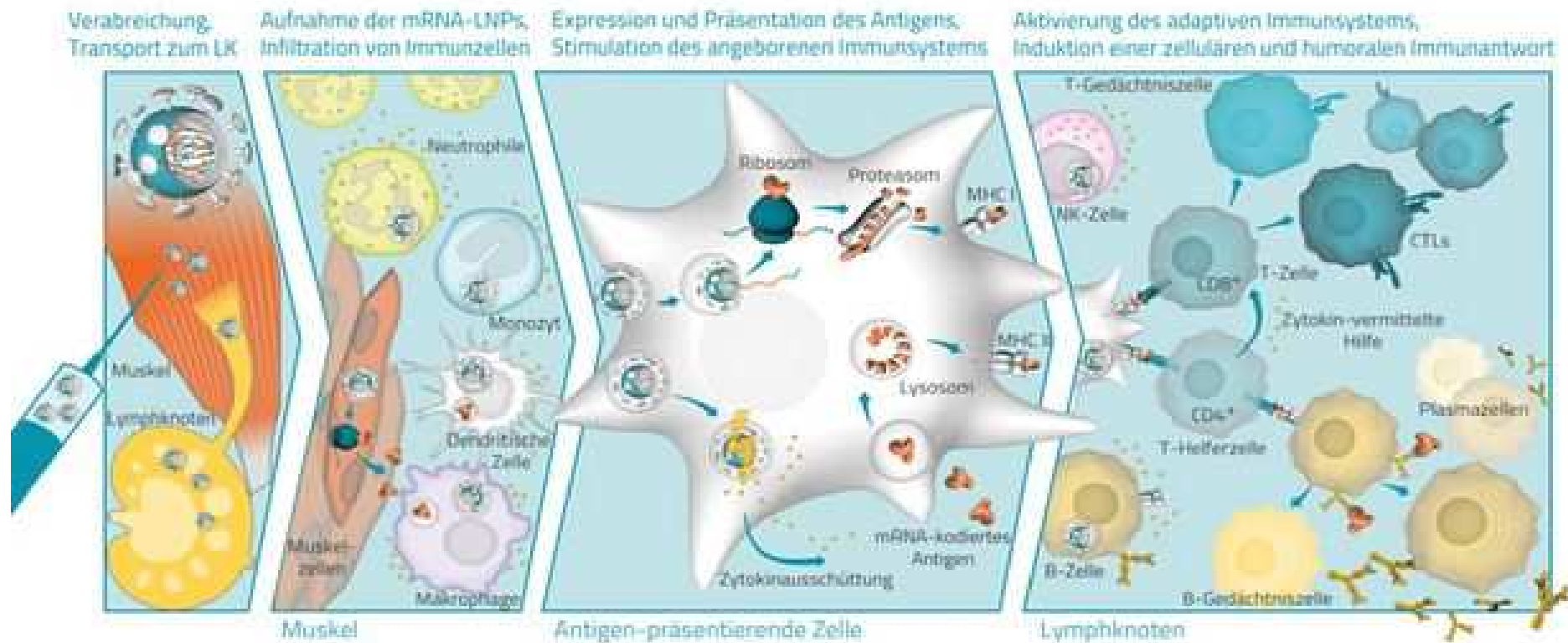
Lipid nanoparticles



Copyright CureVac

mRNA Vaccines

Supposed mechanism of action

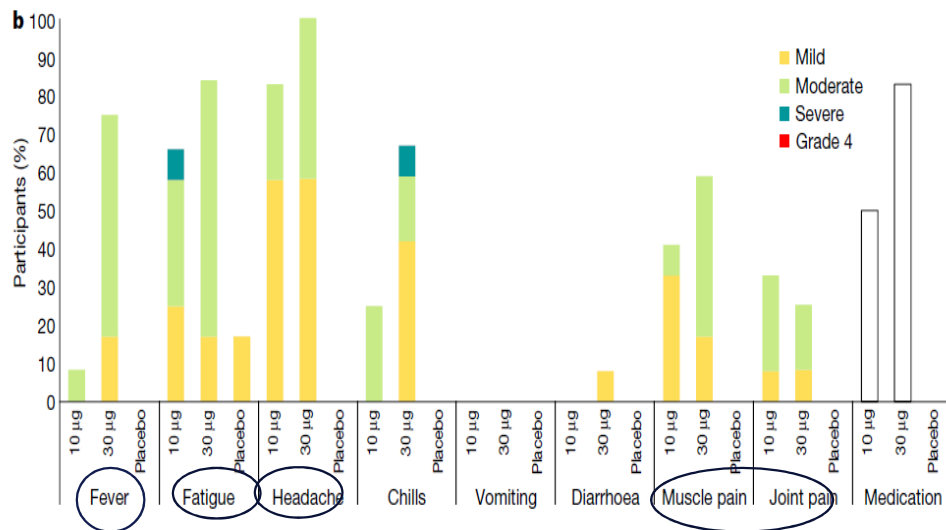


Siehe auch https://youtu.be/GBq_I2Ilyzo
Martin Moder, PhD

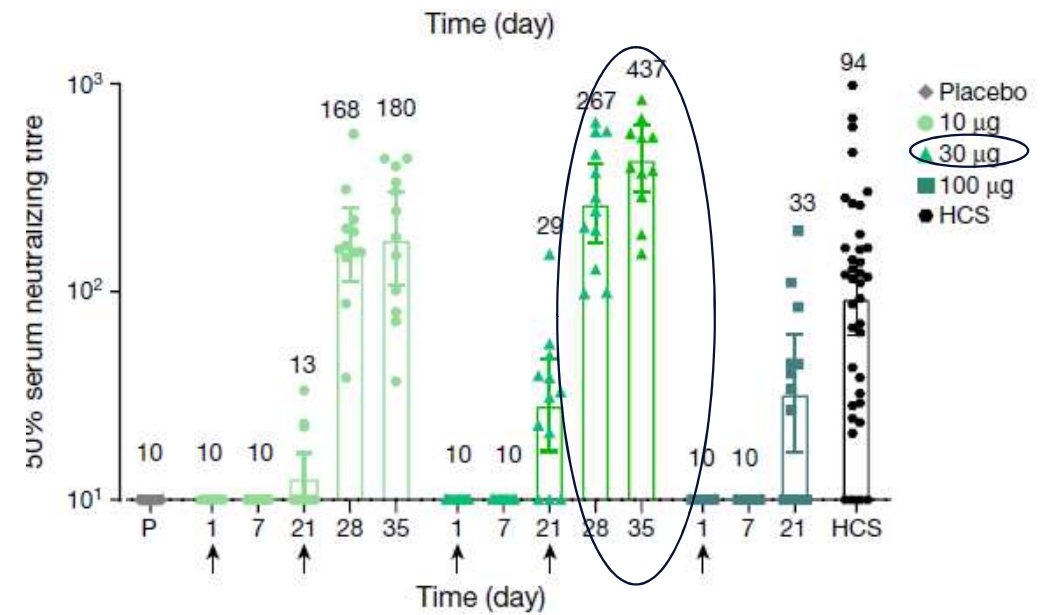
Copyright CureVac

BioNTech – BNT162b1 Phase1/2 (45 Pat vaccinated, age: 19-54 yrs)

reactogenicity/safety



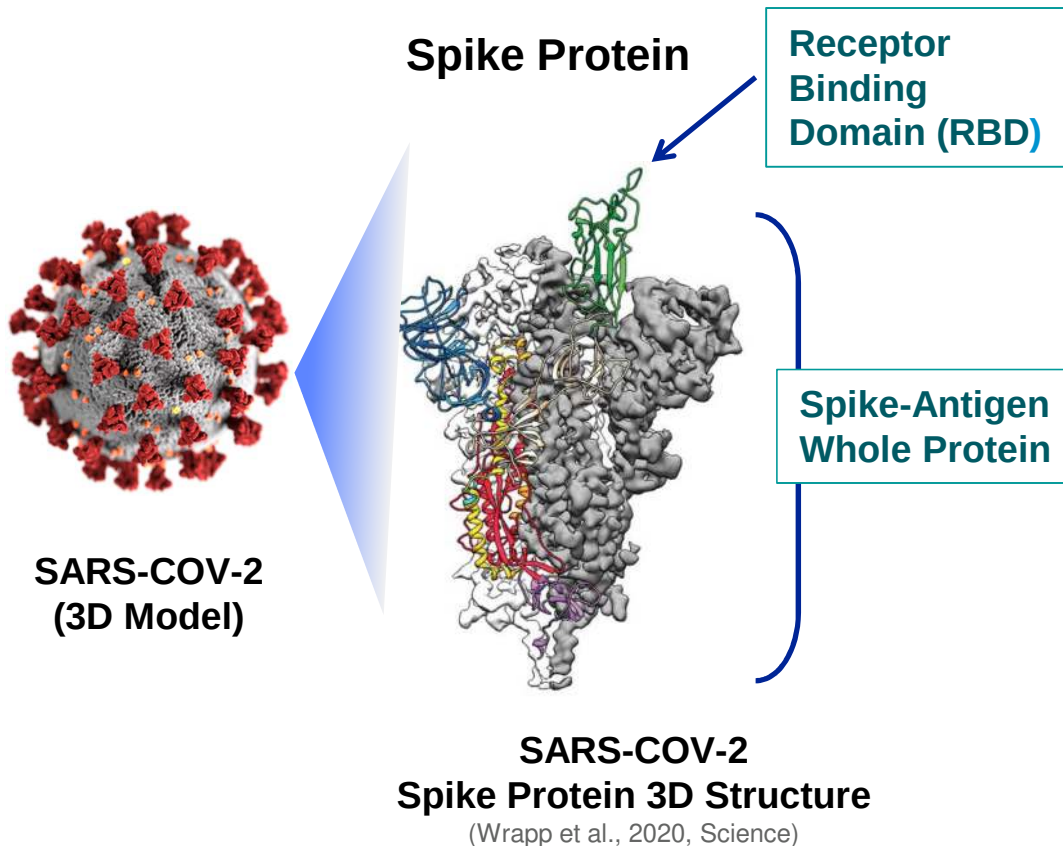
immunogenicity



Zwei Dosen-Regime: 30 µg im Abstand von 21 Tagen

BioNTech/Pfizer COVID-19 mRNA Vaccine

Two Vaccine Antigens



Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints 18.11.2020

Primary efficacy analysis demonstrates BNT162b2 to be **95% effective against COVID-19** beginning 28 days after the first dose; **170 confirmed cases** of COVID-19 were evaluated, with **162 observed in the placebo** group versus 8 in the vaccine group

Efficacy was consistent across age, gender, race and ethnicity demographics; observed efficacy in adults **over 65 years of age** was **over 94%**

Safety data milestone required by U.S. Food and Drug Administration (FDA) for Emergency Use Authorization (EUA) has been achieved

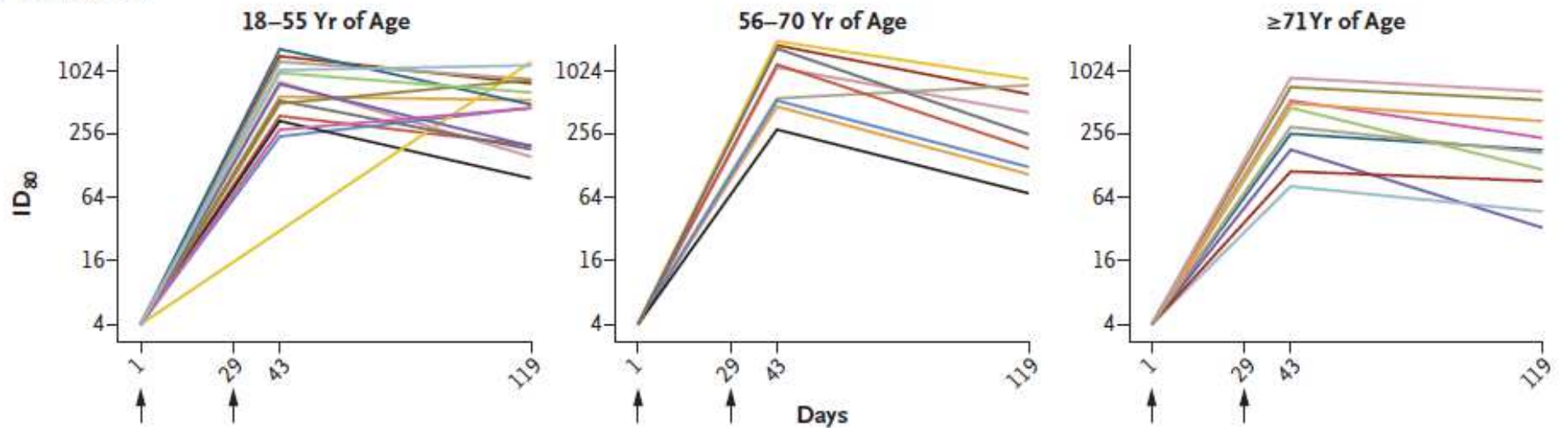
Data demonstrate vaccine was **well tolerated across all populations with over 43,000 participants enrolled**; no serious safety concerns observed; the only Grade 3 adverse event greater than 2% in frequency was **fatigue at 3.8% and headache at 2.0%**

Companies plan to submit within days to the FDA for EUA and share data with other regulatory agencies around the globe
The companies expect to produce **globally up to 50 million vaccine doses in 2020 and up to 1.3 billion doses by the end of 2021**

Pfizer is confident in its vast experience, expertise and existing **cold-chain infrastructure** to distribute the vaccine around the world

Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination (Moderna)

D PRNT Assay

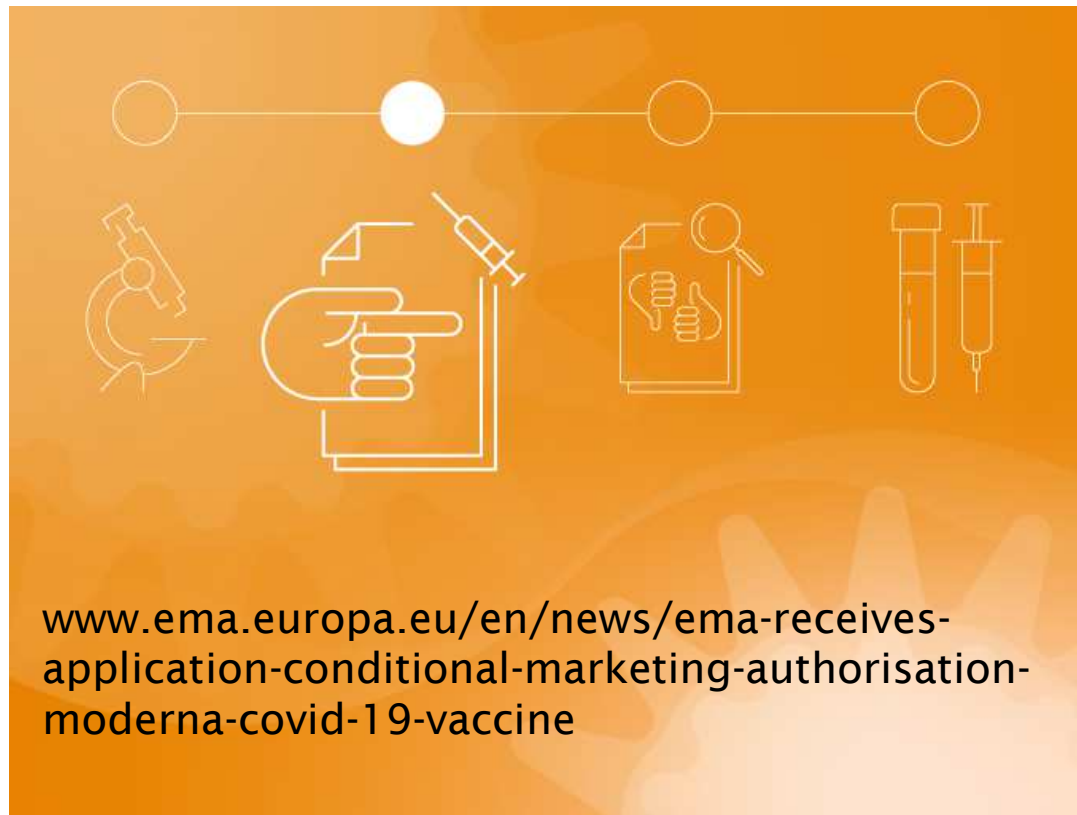


Neutralisierende Antikörper in den 3 Altersgruppen vergleichbar stabil bis Tag 119 (3 Monate) nach Impfung

1.12.2020 EMA receives application for conditional marketing authorisation

of COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 (Biontech/Pfizer)

Zulassung
oraussichtlich
Ende 2020

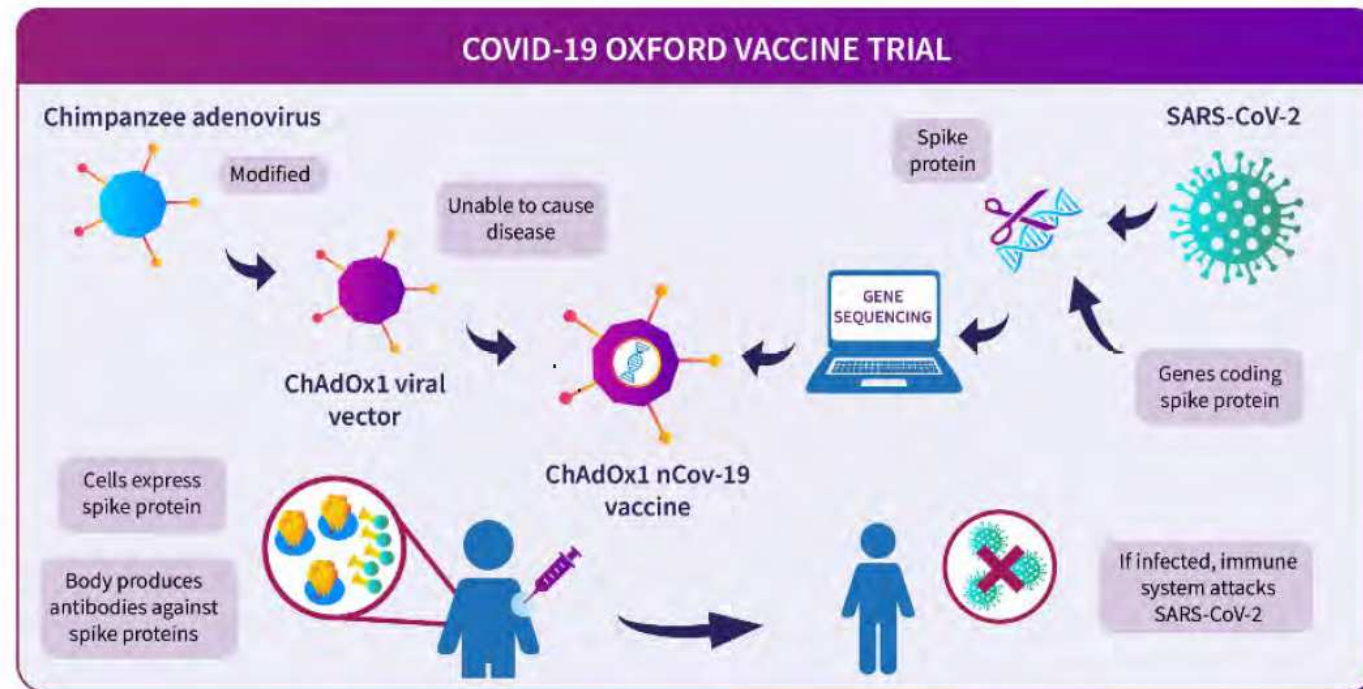


of Moderna COVID-19 vaccine

Zulassung
oraussichtlich
Mitte Jän. 2021

Vector based vaccines

Adenovirus based vaccines



A diagram showing how the Oxford COVID-19 vaccine works. A chimpanzee adenovirus is used in the ChAdOx1 viral vector, engineered to match the SARS-CoV-2 spike protein.

AstraZeneca/Oxford AdenoVirus Vaccine

Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial

www.thelancet.com Published online November 19, 2020

Age Groups 18–55 years, 56–69 years, and 70 years and older

Interpretation ChAdOx1 nCoV-19 appears to be better tolerated in older adults than in younger adults and has similar immunogenicity across all age groups after a boost dose. Further assessment of the efficacy of this vaccine is warranted in all age groups and individuals with comorbidities.

Zusätzliche Informationen

- **Biontech:**
 - 2 Dosen im Abstand von 3 Wochen
 - Alter: 16-85 J
 - Endpunkt: PCR bestätigte Erkrankung
 - **Transport- Trockeneis; Lagerung -80°C -> Logistik!!**
 - Geplante Zulassung: Dez. 2020 (in USA Notfallzulassung)
- **Moderna:**
 - 2 Dosen
 - Sterile Immunität in non-human primate studies – Menschen?
 - Lagerung nicht bei -70oC nötig
- **Johnson & Johnson:**
 - 1 Dosis;
 - Dzt PIII in 60.000 Personen; > 18; > 60; ausständig Personen mit Grundkrankheiten und Kinder
- **Sanofi Pasteur, GSK:**
 - PIII in Planung
 - Zulassung Q3/2021?

Beschaffung

- „Common procurement“ in der EU (Verträge mit mehreren Firmen)
- Österreich ist Teil dieses Zusammenschlusses und hat gemeinsamen Vorsitz
- Geplant für Österreich: 2% der beschafften Impfstoffe
- Anfangsmenge ca 300 Mil -> Ö: 600.00 Dosen – ie. 300.000 Personen (da 2 Dosen), die zuerst geimpft werden können



Priorisierungskonzept für Impfungen

Todesfälle und Letalität (Tote pro 100 Infektionsfälle) pro Altersgruppe f. gesamte Epidemiezeit

Alter = größter Risikofaktor

Altersgr.	N	Let.
<5	0	0%
5-14	0	0%
15-24	0	0%
25-34	2	0%
35-44	4	0%
45-54	17	0.2%
55-64	32	0.5%
65-74	147	4.7%
75-84	308	12.6%
85+	352	23%
Total	862	1.5%
Altersstd.		

AGES, Abteilung Infektionsepidemiologie & Surveillance

Vorerkrankungen mit Risiko zu schweren COVID Verläufen

Vorerkrankungen mit besonders hohem Risiko	• Trisomie 21 • Umfeld von Organtransplantierten bzw. Organtransplantierte selbst, sofern eine Impfung gemäß Indikation möglich ist • Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung in Betreuungseinrichtungen
Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko	• Personen mit Demenz oder geistiger Behinderung außerhalb von Betreuungseinrichtungen • Adipositas (BMI >30) • Chron. Nierenerkrankung • Chron. Lebererkrankung • Immundefizienz¹ • Diabetes Mellitus • Arrhythmie/Vorhofflimmern • HIV-Infektion¹ • Koronare Herzkrankheit • Herzinsuffizienz • Zerebrovaskuläre Erkrankungen/Apoplex • Autoimmunerkrankungen¹ • Chronisch obstruktive Lungenkrankheit • Krebserkrankungen¹ • Arterielle Hypertonie • Rheumatische Erkrankungen • Asthma bronchiale

Impfziele der COVID-19-Impfung

- **Schutz von Personen mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe und Tod durch COVID-19**
- **Schutz von Personen mit erhöhtem SARS-CoV-2 Infektionsrisiko (berufliche Indikation)**
- Reduktion der Transmission von SARS-CoV-2
- Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens

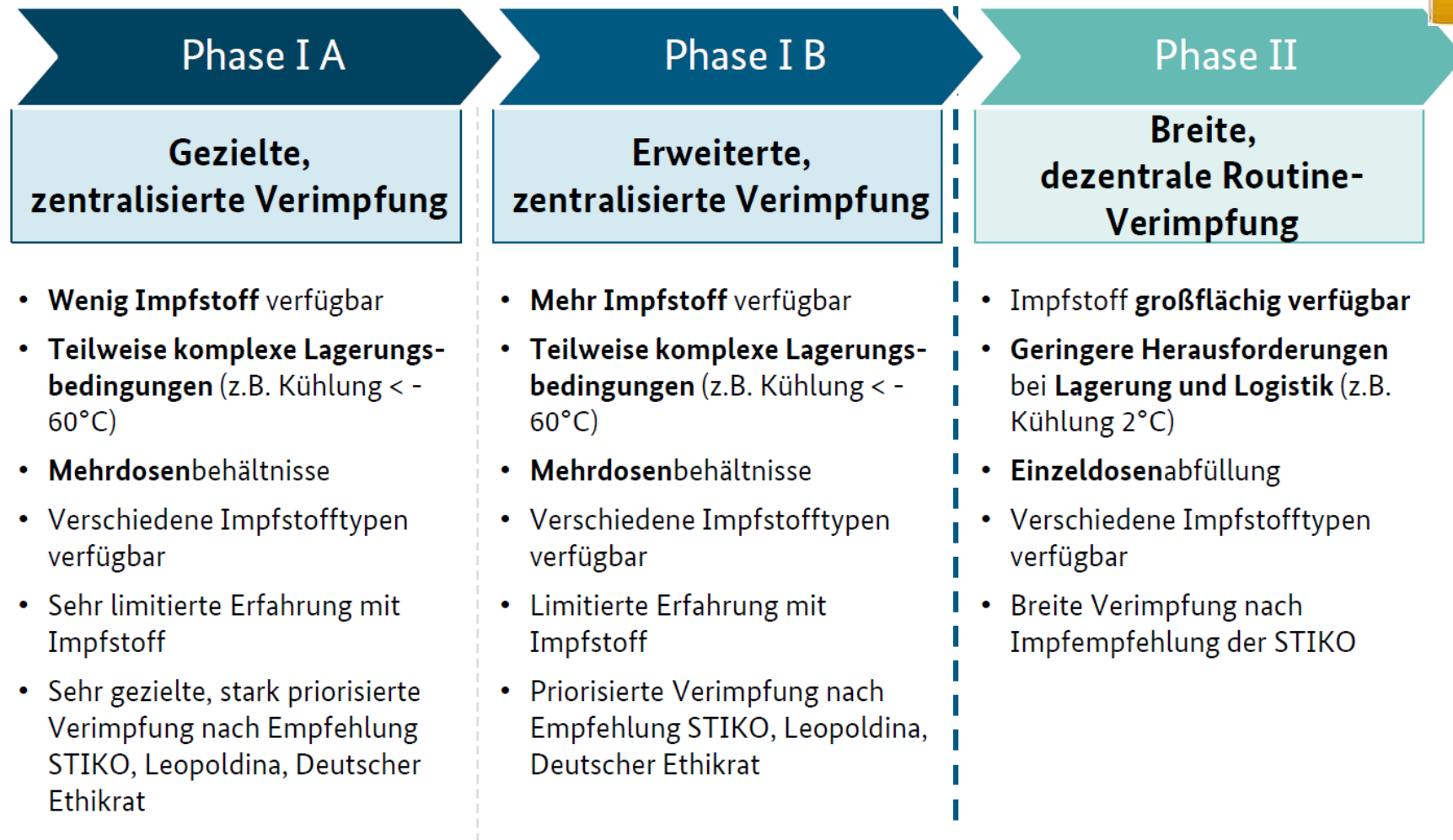
Priorisierung für Österreich (anhand Epidemiolog. Situation)

- **Priorität 1/sehr hoch**
 - Schutz vor Erkrankung in vulnerablen Gruppen
 - Ältere Personen, Personen in Pflege/Pflegeheimen (> 80)
 - Schutz von Personen mit erhöhter beruflicher Exposition (Notaufnahme, ICU, Covid Stationen, Rettung etc)
 - Pflege-und Gesundheitspersonal
- **Priorität 2/hoch**
 - Personen mit Vorerkrankungen, Alter > 75-79
 - Personal im Gesundheitsbereich (enger Kontakt mit vulnerablen Gruppen)
- **Priorität 3/erhöht**
 - Gesundheitspersonal im niedergelassenen Bereich, Sonderkrankenanstalten, Kureinrichtungen
 - Alter 70-74, Personen unter prekären Lebensumständen
- **Priorität 4/ moderat erhöht**
 - Pädagogischer Bereich (Lehrer, soziale Berufe, Erzieher etc), Polizei, Rettung, Feuerwehr, Müllabfuhr etc
- **Priorität 5/ moderat**
 - Einzelhandel, Gastronomie, Tourismus, Kultur , beruflich Reisende etc
- **Priorität 6/ gering erhöht**
 - Lehreinrichtungen (Oberstufen, Universitäten etc)
- **Priorität 7/ niedrig**
 - Personen 16 bis > 60

Kategorie	Personal in medizinischen Einrichtungen	Beispiele für Tätigkeitsbereiche/Personengruppen
I	mit besonders hohem Expositionsrisiko	Notaufnahme, medizinische Betreuung von COVID-19 Patienten, Rettungsdienst, Beschäftigte aus Bereichen in denen infektionsrelevante aerosolgenerierende Tätigkeiten durchgeführt werden, z.B. Abstrichnahme, Bronchoskopie, zahnärztliche Tätigkeiten, Personal in Labors mit Verarbeitung von COVID-19-Proben, etc.
I	mit engem Kontakt zu vulnerablen Gruppen	z.B. Tätigkeit im Bereich der Geriatrie, Intensivmedizin, Hämatologie, Onkologie, Geburtshilfe, Neonatologie, etc.
II	mit hohem Expositionsrisiko ³	Infektionsstationen, z.B. ärztlicher Notdienst, Praxen für Allgemeinmedizin, etc.; Augenheilkunde, HNO-Zahnmedizin Personal im öffentlichen Gesundheitsdienst mit Personenkontakt Immunisationspersonal
III	mit moderatem Expositionsrisiko	Personal in weiteren niedergelassener ärztlicher Ordinationen, z.B. aus der Radiologie, Orthopädie; etc. Reinigungspersonal in Gesundheitseinrichtungen Niedergelassene und mobile nicht-ärztliche Gesundheitsberufe inkl. Apotheken etc.
III	in relevanten Positionen zur Aufrechterhaltung der Krankenhaus- und Gesundheitsinfrastruktur	Mitarbeitende in der IT oder Krankenhaustechnik Personal im öffentlichen Gesundheitsdienst ohne Personenkontakt
IV	mit geringem Expositionsrisiko	Personal, welches keine Patientinnen und Patienten mit Infektionserkrankungen betreut und keine aerosolgenerierenden Tätigkeiten durchführt

Präfinal - Noch nicht publiziert !

Nationale Impfstrategie- gestaffeltes Vorgehen



Offene Fragen, die ins Konzept einfließen müssen

- **Impfstoffzulassung**

- Welcher Impfstoff erhält zuerst Zulassung für welche Altersgruppen (Biontech, Moderna)
- Wirksamkeit und Verträglichkeit in unterschiedlichen Risikopersonen/vulnerablen Gruppen?
- Können Impfstoffe Infektion und Transmission beeinflussen?
- Wie lange hält der Schutz?

- **Impfstoffverfügbarkeit**

- Wie viele Impfdosen stehen in Ö anfangs zur Verfügung?
- **Wer impft? niedergelassener Bereich oder öffentliche Impfstellen oder beide?**

- **Individuenschutz & Nebenwirkungen**

- Wie hoch & wie lange ist der Individuenschutz, wie stark sind NW zu erwarten in unterschiedlichen Altersgruppen?
- **Wer lässt sich impfen? – Prioritätsliste 1,2,3 – Aufklärung!!**

Offene Fragen, die ins Konzept einfließen müssen

- **Public Health Aspekt**
 - Verhinderung der Transmission: besonders der Personen, die Superspreader sind → finden sich in allen Altersgruppen > 20 Jahre -> wie hoch muss Durchimpfung sein um Superspreader Effekte zu vermindern – Modelling!!!
- **Impfcompliance**
 - Wieviele lassen sich impfen; wie gross ist die Impfablehnung?? -> AUFKLÄRUNG
- **Tatsächliche Wirksamkeit**
 - Surveillance der Erkrankungen -> Vaccine efficacy
- **Erfassung von Nebenwirkungen** -> Pharmakovigilanz

Demnächst veröffentlicht

<https://www.sozialministerium.at>

COVID19-Impfstrategie

Umsetzung von Impfungen mit Impfstoffen

 Bundesministerium
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

Empfehlung des Nationalen Impfgremiums zur Priorisierung von COVID-19-Impfungen

Version 1.0, Stand: 05.12.2020