



Spikevax®

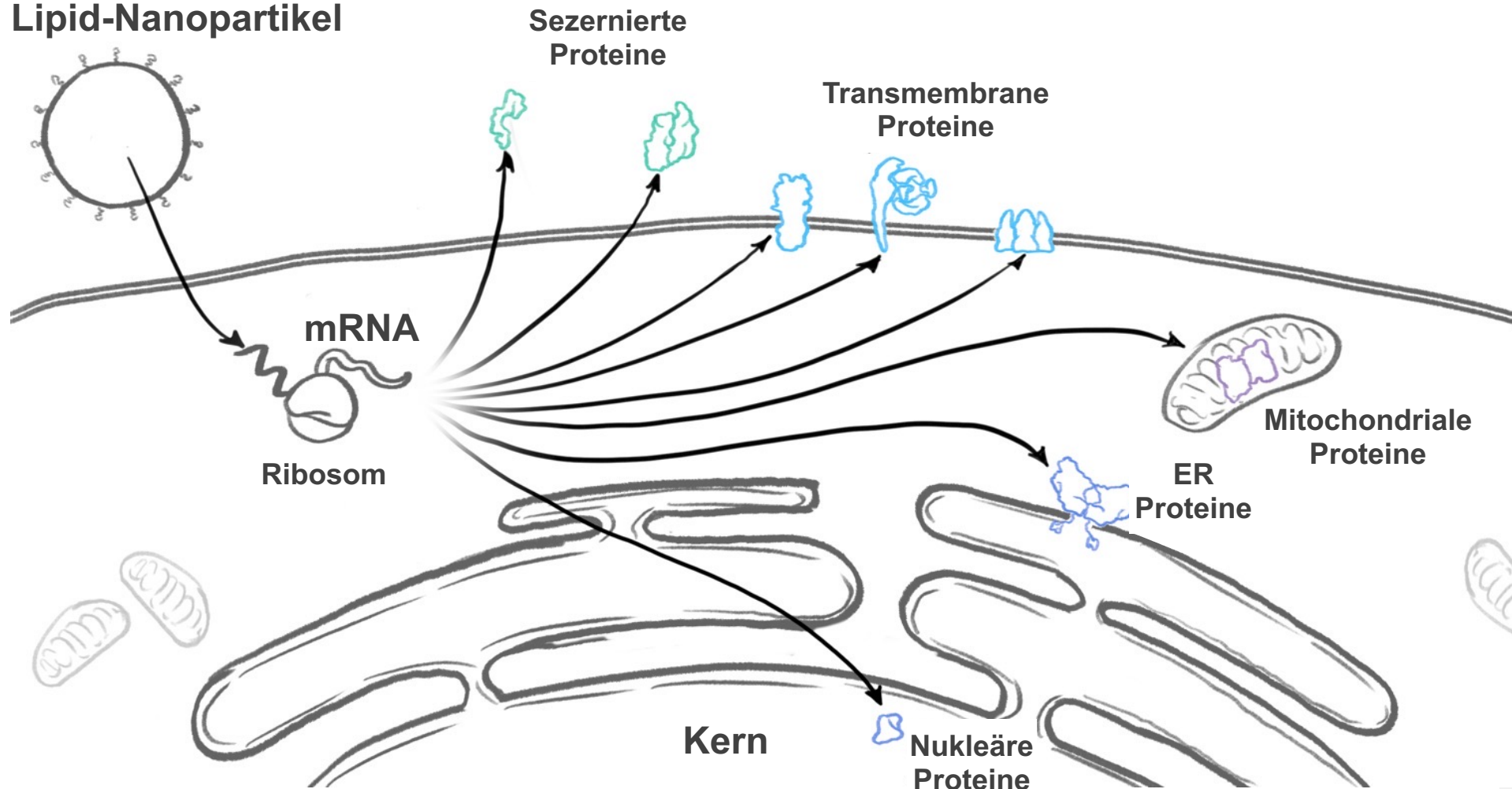
Aspekte zum COVID 19 Impfstoff

Steffen Wahler, Hamburg

04. April 2022

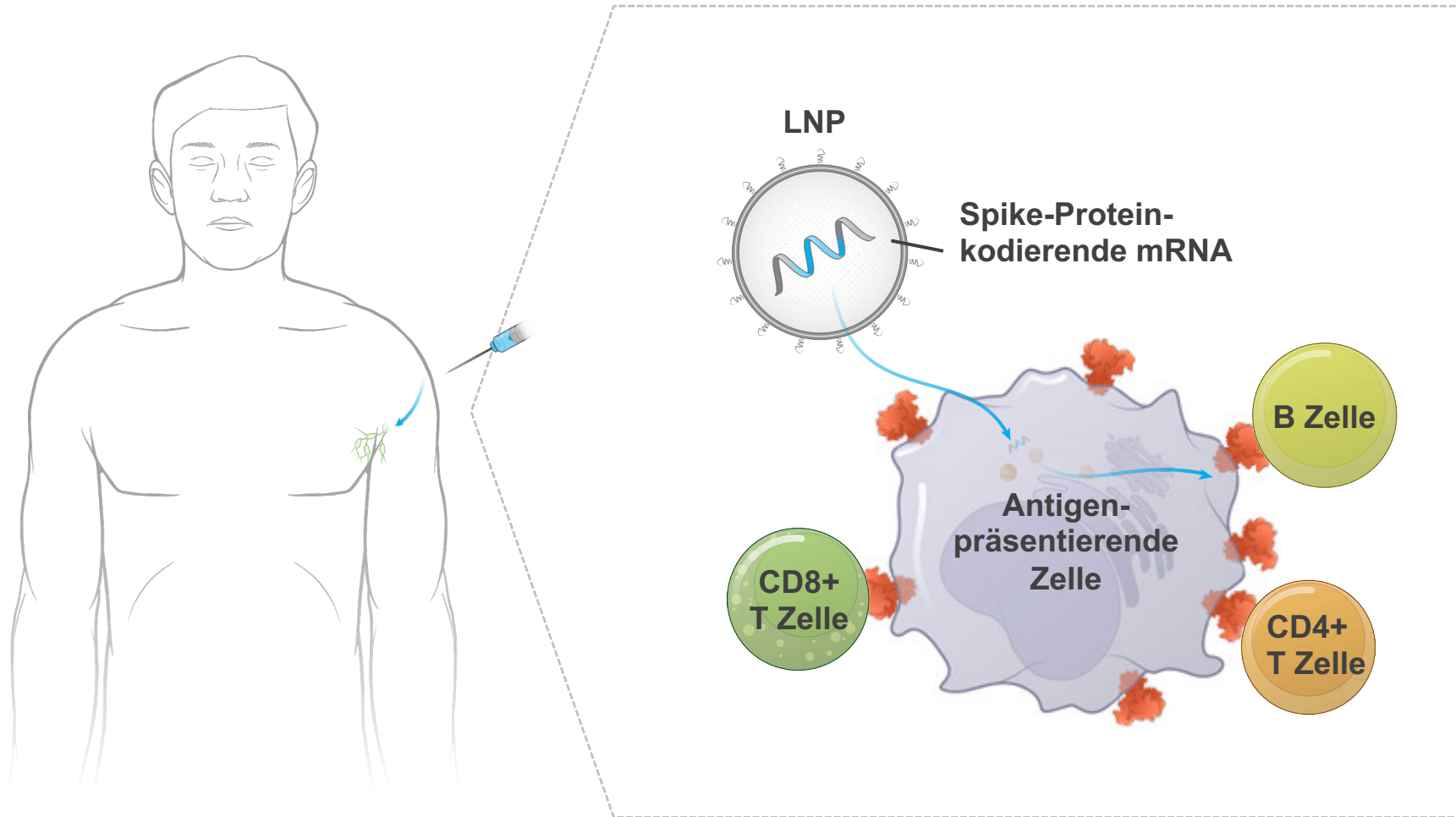
mRNA – eine neue Klasse von Impfstoffen und Therapeutika

Lipid-Nanopartikel



1. Viele neue medizinische Behandlungsoptionen eröffnen sich
2. Hohe Wahrscheinlichkeit der technischen Umsetzbarkeit
3. Beschleunigte Forschungs- und Entwicklungszeiten
4. Höhere Fertigungseffizienz – auch im Vergleich zur rekombinanten Technologie

Modell der Immunantwort nach mRNA-Impfung



LNP, lipid nanoparticle.
Clem AS. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):73-78.

Covid-19 – Die Erkrankung

dpa-Meldung am 31.12.2019

„Eine mysteriöse Lungenkrankheit ist in der zentralchinesischen Metropole Wuhan ausgebrochen.“

- Das SARS-CoV2-Virus wird als Auslöser der „mysteriösen Lungenerkrankung“ entdeckt
- Am 12.03.2021 erklärt die WHO die weltweite Pandemie durch das Coronavirus SARS CoV2

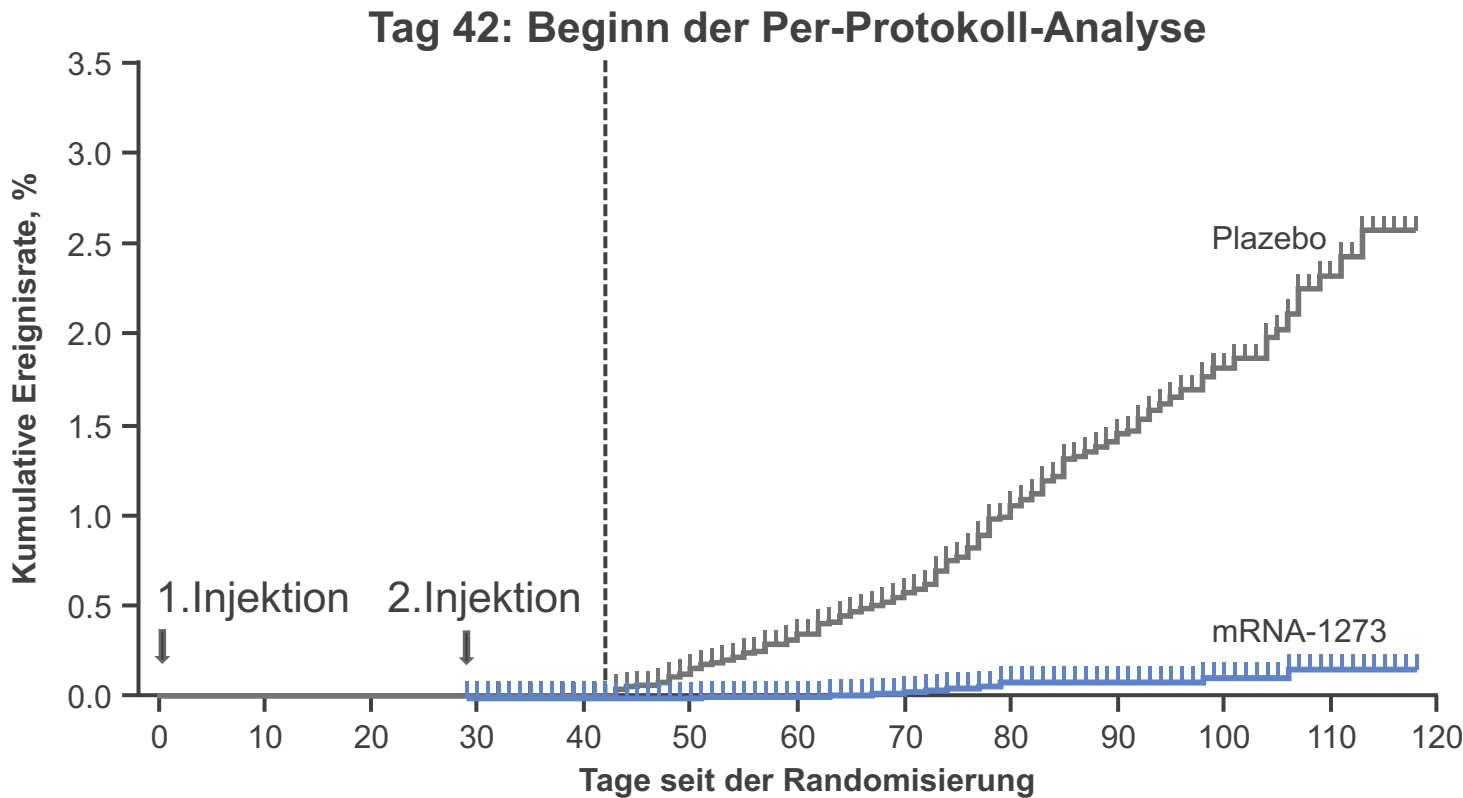


Quelle: CHIANTOPIX/AP/DPA

Primäre Wirksamkeitsanalyse für COVID-19* bei Teilnehmern im Alter von ≥18 Jahren ab 14 Tagen nach Dosis 2



(NCT04470427) Per-Protokoll-Analyse: Primäre Wirksamkeitsanalyse



	Wirksamkeit des Impfstoffs [†] % (95% CI)	Inzidenzrate [‡] pro 1000 Personenjahre (95% CI)
Plazebo		56.5 (48.7-65.3)
mRNA-1273	94.1 (89.3-96.8)	3.3 (1.7-6.0)

No. unter Risiko

Plazebo	14,073	14,073	14,073	14,072	13,416	12,992	12,361	11,147	9474	6563	3971	1172	0
mRNA-1273	14,134	14,134	14,134	14,133	13,483	13,073	12,508	11,315	9684	6721	4094	1209	0

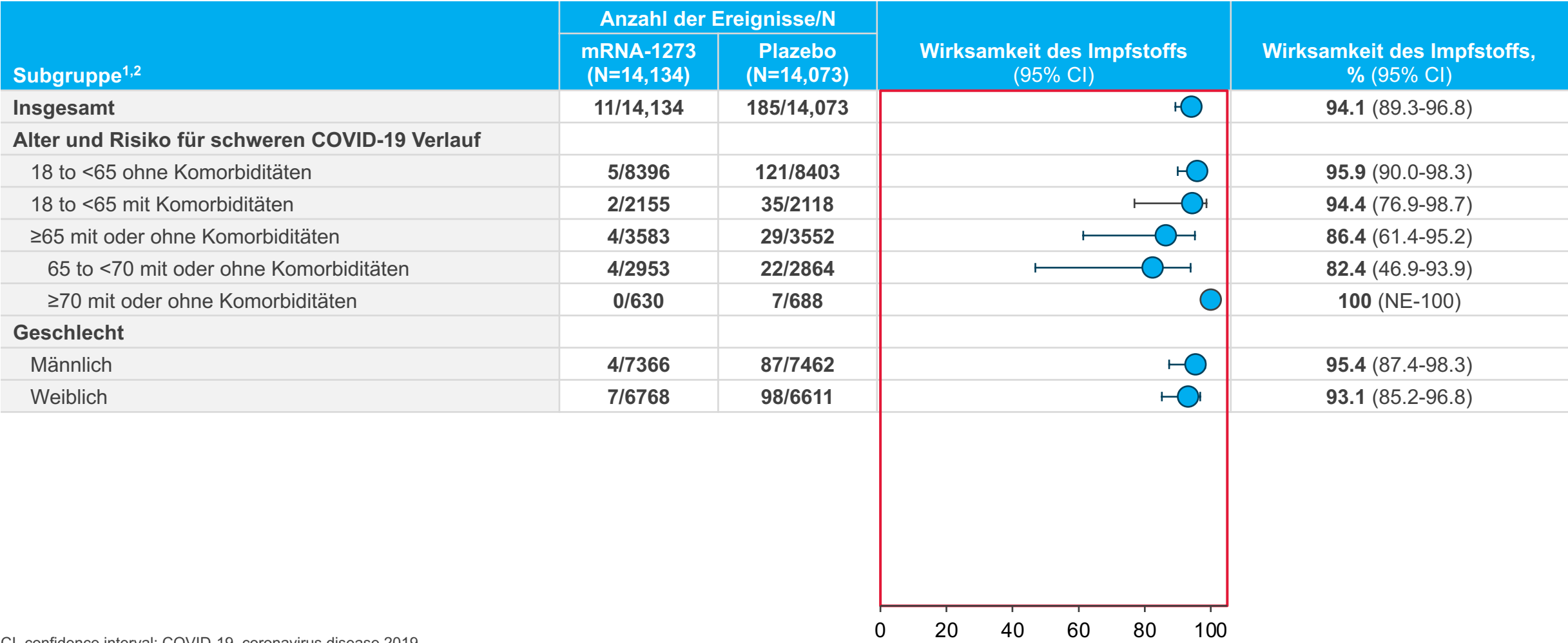
*Symptomatic COVID-19 requiring positive RT-PCR result and ≥2 systemic symptoms or one respiratory symptom. Cases starting 14 days after dose

2. [†]Vaccine efficacy was defined as 1 minus the hazard ratio (mRNA vs Plazebo), and the 95% CI was estimated with the use of a stratified Cox proportional hazards model, with Efron’s method of tie handling and with treatment group as a covariate, with adjustment for stratification factor. [‡]Incidence was defined as the number of events divided by number of participants at risk and was adjusted by person-yr.

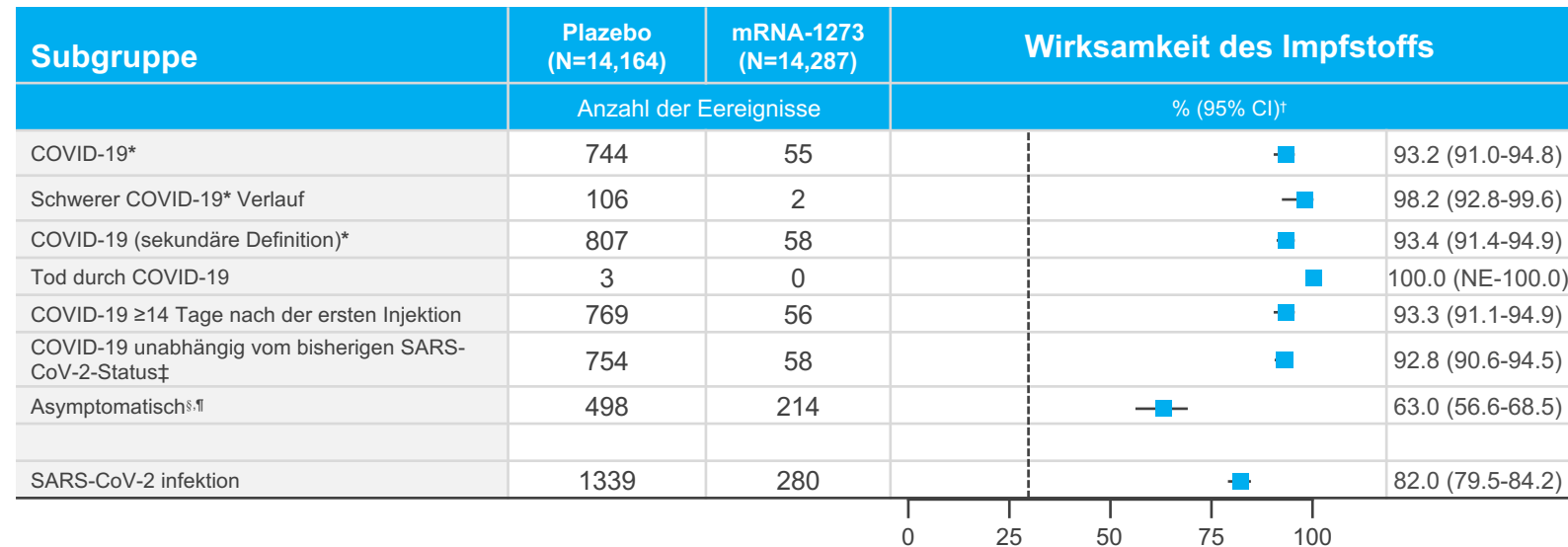
CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; RT-PCR, reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

Baden LR, et al; COVE Study Group. *N Engl J Med.* 2021;384:403-416.

Die Wirksamkeit war in allen Subgruppen vergleichbar (NCT04470427) Per-Protokoll-Analyse: Primäre Wirksamkeitsanalyse

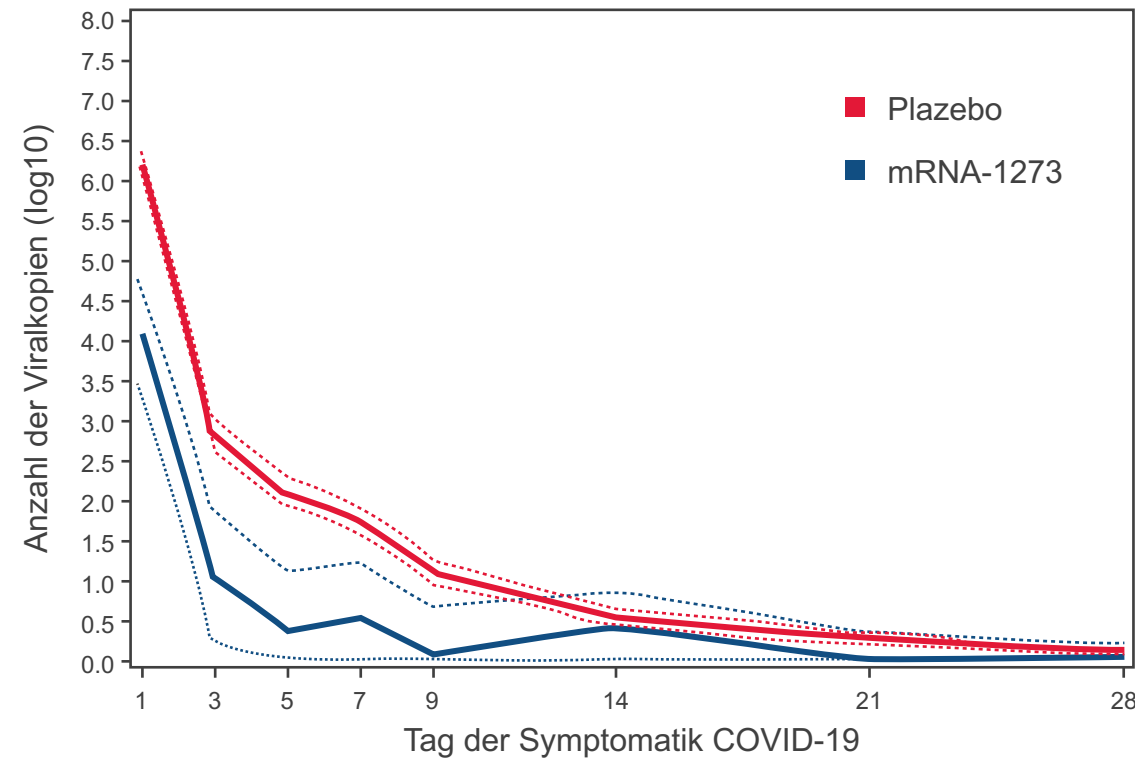


Die Wirksamkeit des Impfstoffs nach primären und sekundären Definitionen für COVID-19 war vergleichbar (per Protokoll)



- Wirksamkeit zur Prävention symptomatischer COVID-19 betrug 93,2% (95% CI, 91,0-94,8)
- Wirksamkeit zur Prävention von asymptomatischem COVID-19 betrug 63,0% (95% CI, 56,6-68,5) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 148 Tagen

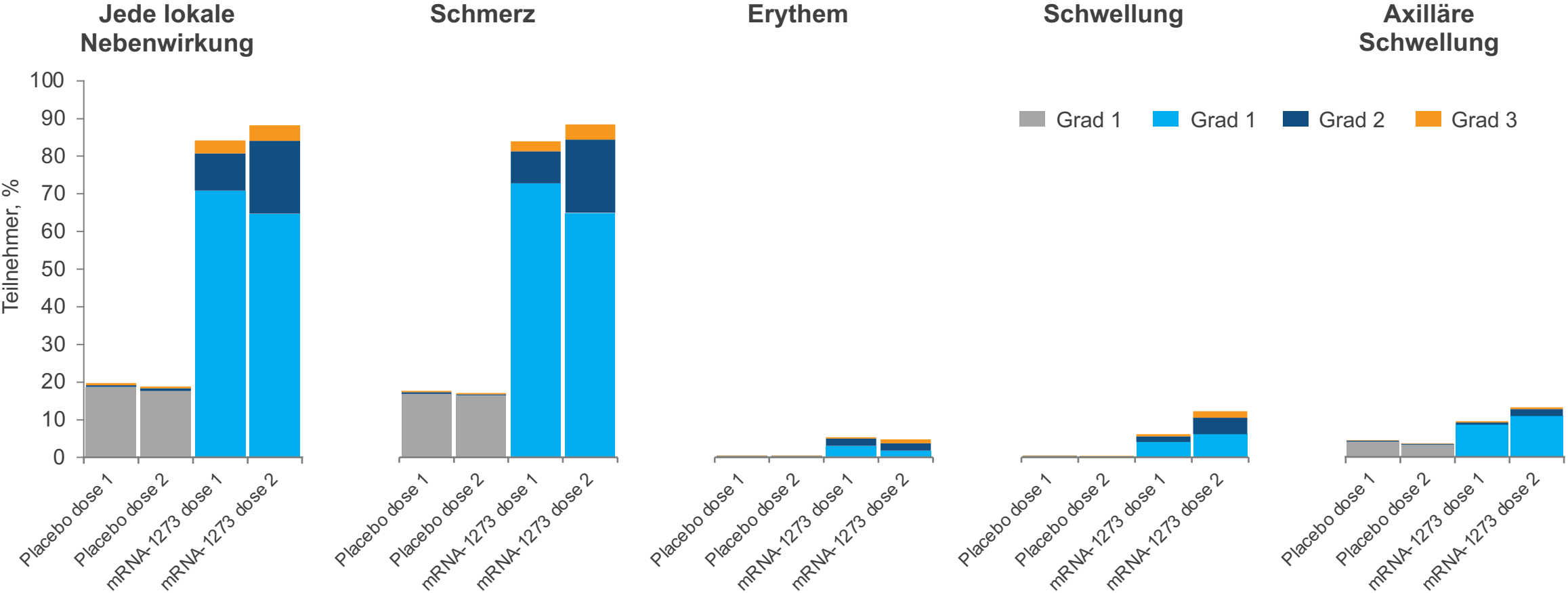
SARS-CoV-2-Viruslast war bei Teilnehmern mit mRNA-1273 im Vergleich zu Plazebo geringer



Die Anzahl der in der Plazebo-Gruppe nachgewiesenen Viruskopien war signifikant höher ($P < 0,001$) als in der mRNA-1273-Kohorte von Tag 1 der Krankheit bis Tag 9

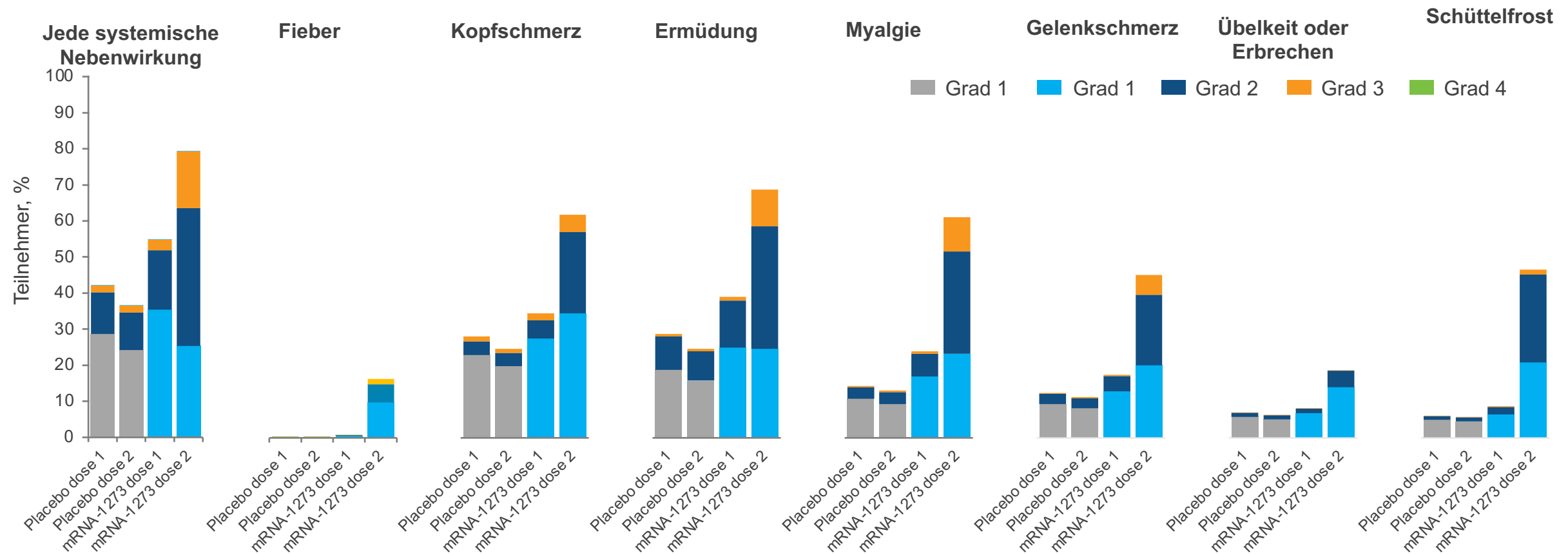
Durchgezogene Linien repräsentieren Plazebo (rot) und mRNA-1273 (blau), während gepunktete Linien entsprechend 95% CI anzeigen.
CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Pajon R, et al. *Nat Med*. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01679-5>. Online ahead of print.

Lokale Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen* nach beiden Dosen bei allen Erwachsenen (NCT04470427)



AR, adverse reaction.
*Die Daten wurden mit standardisierten Tagebuchkarten für 7 Tage nach jeder Injektion (dh Tag der Impfung und die nächsten 6 Tage) gesammelt.
Baden LR, et al; COVE Study Group. *N Engl J Med.* 2021;384:403-416.

Systemische Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen* nach beiden Dosen bei allen erwachsenen Teilnehmern (NCT04470427)

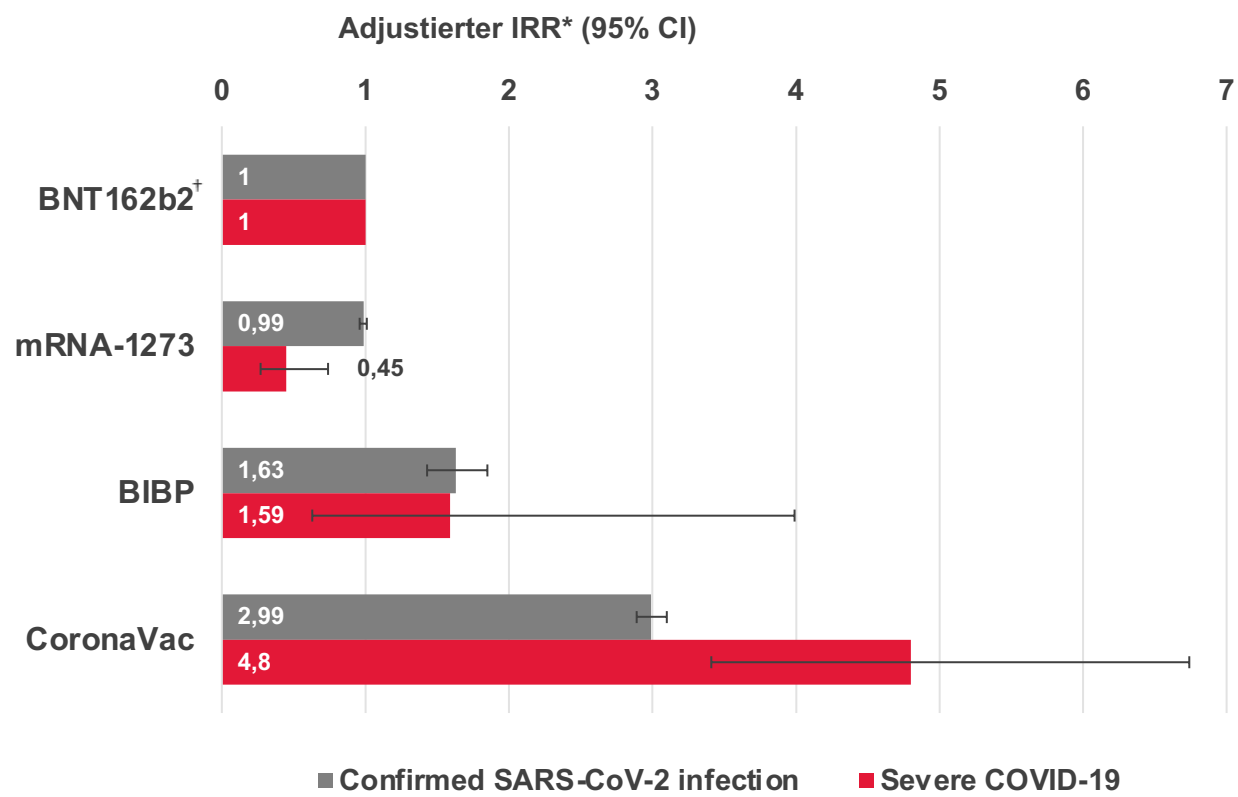


*Die Daten wurden mit standardisierten Tagebuchkarten für 7 Tage nach jeder Injektion (dh Tag der Impfung und die nächsten 6 Tage) gesammelt.
AR, adverse reaction.
Baden LR, et al; COVE Study Group. *N Engl J Med.* 2021;384:403-416.

Primärimpfserie mit mRNA- und anderen Impfstoffen

Risiko einer nachgewiesenen SARS-CoV-2-Infektion

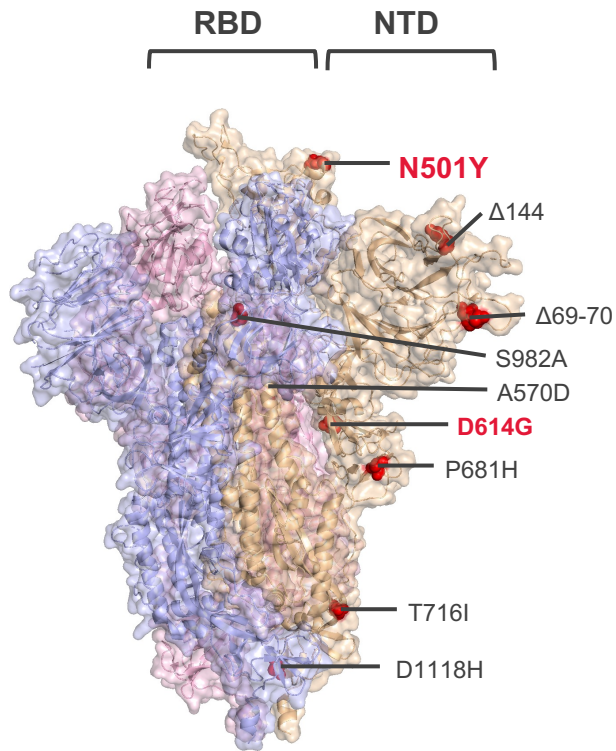
Risiko einer Ansteckung mit SARS-CoV-2



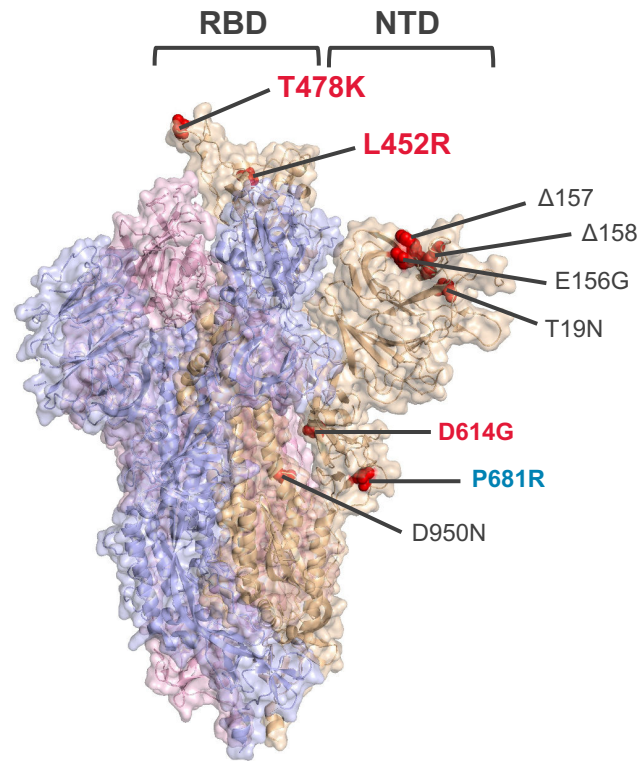
Hersteller (Name des Impfstoffs)	% VE [‡] (95% CI)
Pfizer (BNT162b2)	90§
Moderna (mRNA-1273)	97 (94-98)
Sinopharm (BIPB)	60 (42-73)
Sinovac (CoronaVac)	81 (53-92)

Die hier zusammengefassten Ergebnisse umfassen neue Forschungsergebnisse, die nicht durch Peer Review zertifiziert wurden und nicht zur Anleitung der klinischen Praxis verwendet werden sollten. Diese Studien wurden nicht als randomisierte, direkte Vergleiche konzipiert, und es sollten keine vergleichenden Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit des Impfstoffs gezogen werden. CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; IRR, incident rate ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE, Wirksamkeit des Impfstoffs. *IRR Werte wurden für Kovariaten angepasst. † BNT162b2 wurde als Referenzpopulation verwendet und ist daher auf einen Wert von eins festgelegt. ‡VE wurde durch Skalierung der IRRs in dieser Studie auf die 90% berichtete Wirksamkeit von BNT162b2 geschätzt. §,rA VE von 90% wurde für BNT162b2 basierende aktuelle Literatur ausgewählt. Premikha M, et al. SSRN. Published (peer review pending) January 5, 2022. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3995282>. Accessed January 11, 2022.

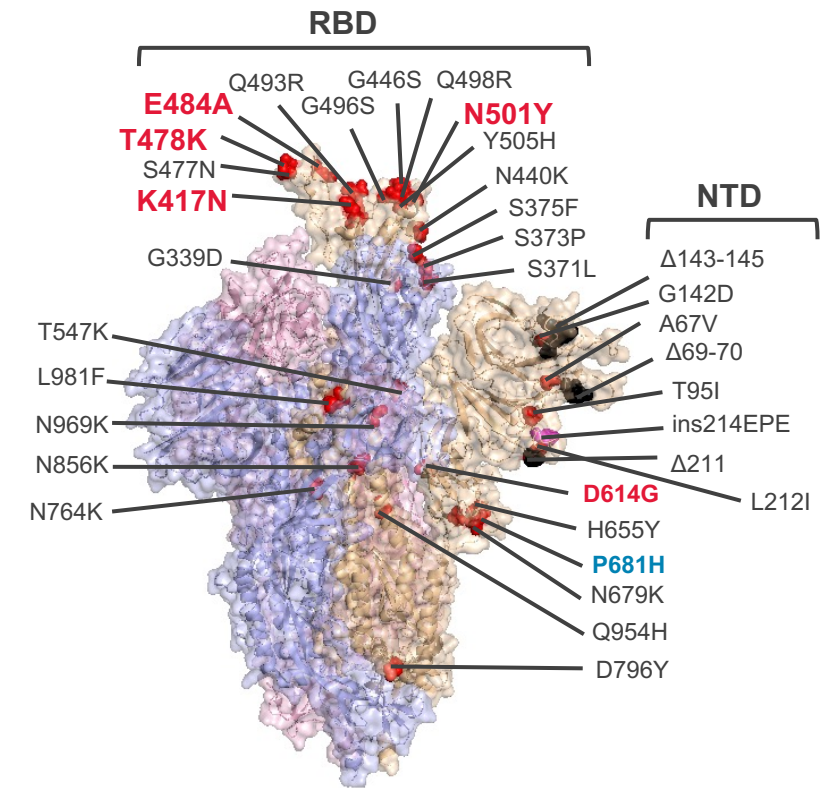
VOCs: Die Schlüsselmutationen in der Rezeptorbindungsdomäne



**B.1.1.7
(Alpha)¹**



**B.1.617.2
(Delta)²**



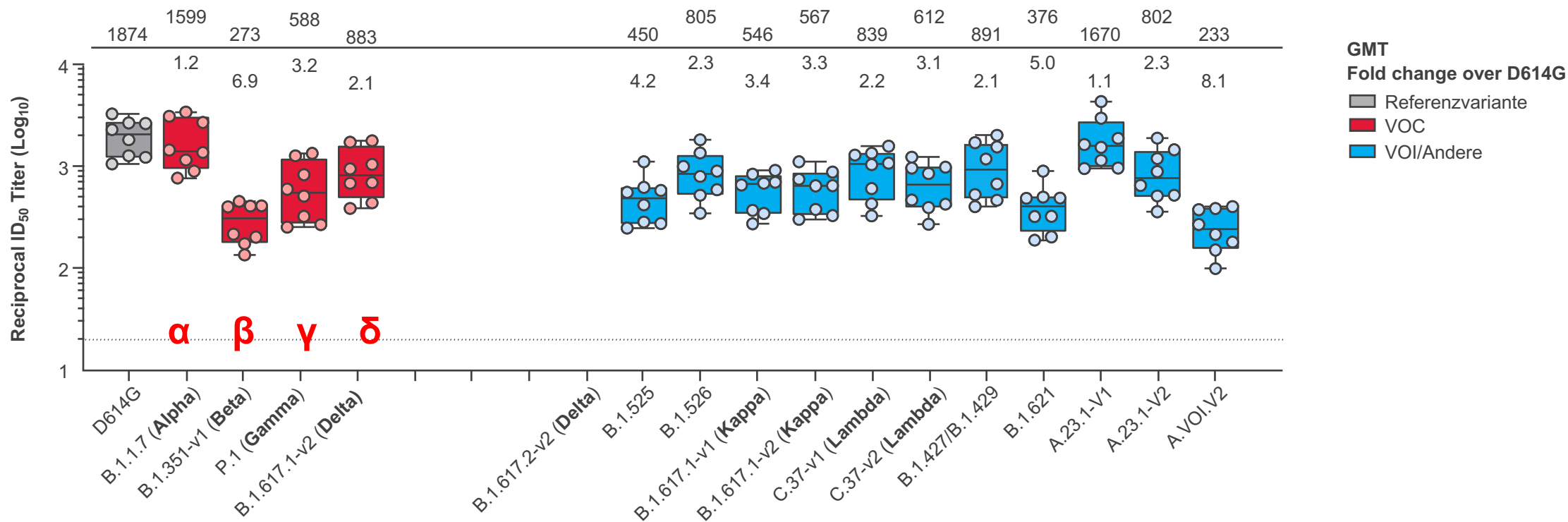
**B.1.1.529
(Omikron)²**

Δ, deletion; A, alanine; D, aspartic acid; E, glutamic acid; F, phenylalanine; G, glycine; H, histidine; I, isoleucine; ins, insertion; K, lysine; L, leucine; N, asparagine; NTD, N-terminal domain; P, proline; Q, glutamine; R, arginine; RBD, receptor binding domain; S, serine; T, threonine; V, valine; VOC, variant of concern; Y, tyrosine.

1. Moderna. Published January 25, 2021. <https://investors.modernatx.com/Events--Presentations/events-and-presentations/event-details/2021/COVID-19-Variants-Conference-Call/default.aspx>. Accessed January 19, 2022.

2. Moderna. Data on file: MED-GL-mRNA1273-2200057.

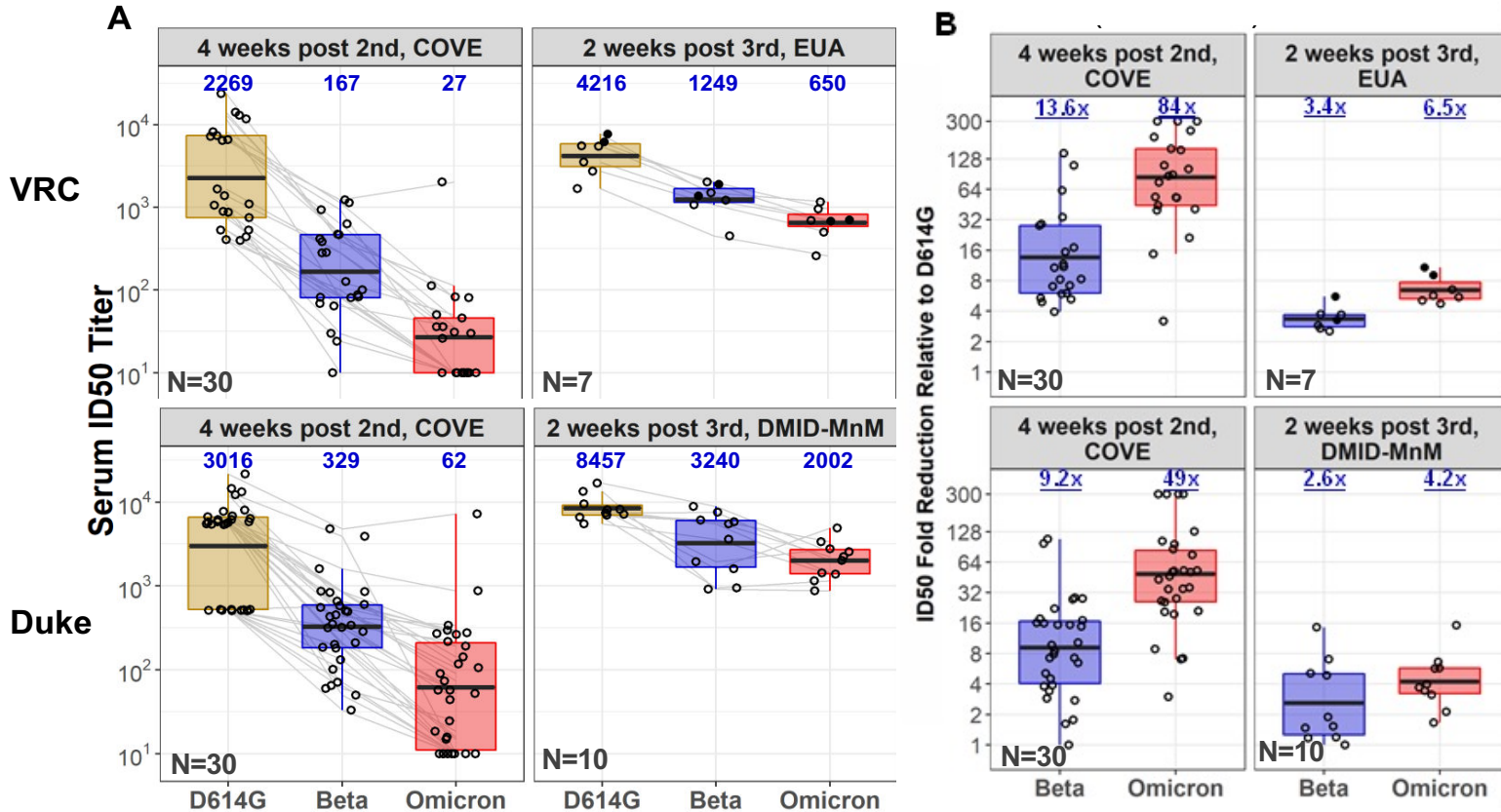
Seren von mit mRNA-1273 immunisierten Teilnehmern der Phase-1 neutralisieren andere SARS-CoV-2-Varianten unterschiedlich



- Seren aus Teilnehmern der klinischen Phase-1-mRNA-1273-Studie (N=8) zeigten im Vergleich zu D614G minimale Wirkungen auf Neutralisationstiter gegen Alpha und A.23.1-v1
- Die Reduzierung der Neutralisationstiter für andere Varianten als Alpha und A.23.1-v1 reichte von einem Faktor von 2,1 (Delta) bis zu 8,4 (Beta) im Vergleich zu D614G

Gestrichelte Horizontallinien zeigen die untere Quantifizierungsgrenze an.
GMT, geometric mean titer; ID₅₀, 50% inhibitory dilution; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VOC, variant of concern.
Choi A, et al. *J of Virology*. 2021;95(23): e01313-21.

Neutralisierung von D614G-, Beta- und Omicron-Pseudoviren bei Serumproben von mRNA-1273-Geimpften (Duke University & Vaccines Research Center [VRC/NIH])



- Im Vergleich zu D614G waren die Neutralisationstiter nach 2 Impfstoffdosen in den VRC- bzw. Duke-Labors (Graphik A):
- 84- und 49-fach niedriger gegen Omikron
- 13,6- und 9,2-fach niedriger gegen Beta
- Eine Auffrischungsdosis von 50 µg verbesserte die Reduktion der Neutralisation gegen D614G (Graphik B)
 - Die Reduktion der Omikron-Neutralisation wird nach der Dosis um das 3- bis 4,2- bis 6,5-fache gesenkt

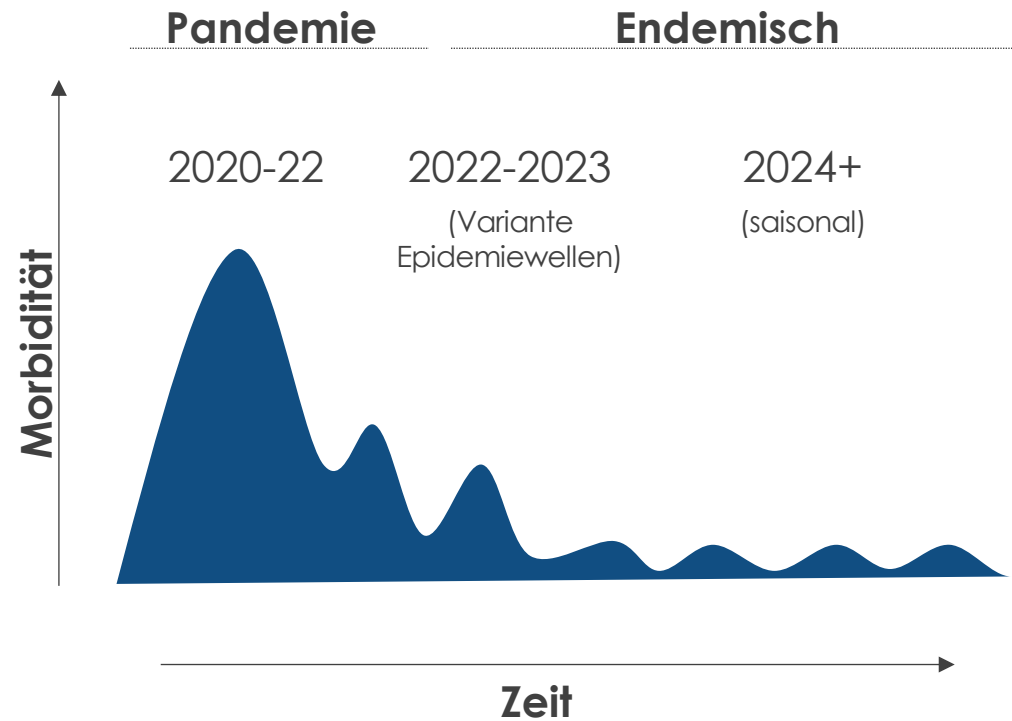
Die Studie wurde in vitro in Plasma/Seren durchgeführt und die Befunde sind möglicherweise nicht auf den Menschen übertragbar.

DMID-MnM, DMID 21-0012 mix-and-match study; EUA, emergency use authorization; ID₅₀, 50% inhibitory dilution; NIH, National Institutes of Health; VRC, vaccine research center.

Pajon R, et al. *N Engl J Med*. January 26, 2022. doi:10.1056/NEJMc2119912. Online ahead of print.

Immunologen erwarten, dass SARS-CoV-2 ein endemisches Virus wird

ILLUSTRATIV



89% der 2021 befragten Immunologen halten es für wahrscheinlich, dass COVID-19 endemisch wird

Treibende Faktoren:

Anteil Befragte

Wandlung des Virus

71%

Schwindende Immunität

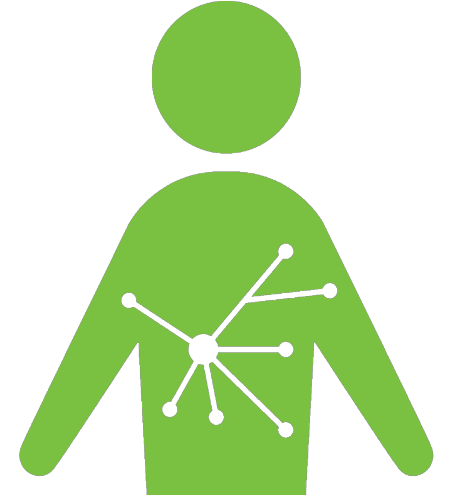
59%

Ungleichmäßige Impfstoff Verteilung

45%

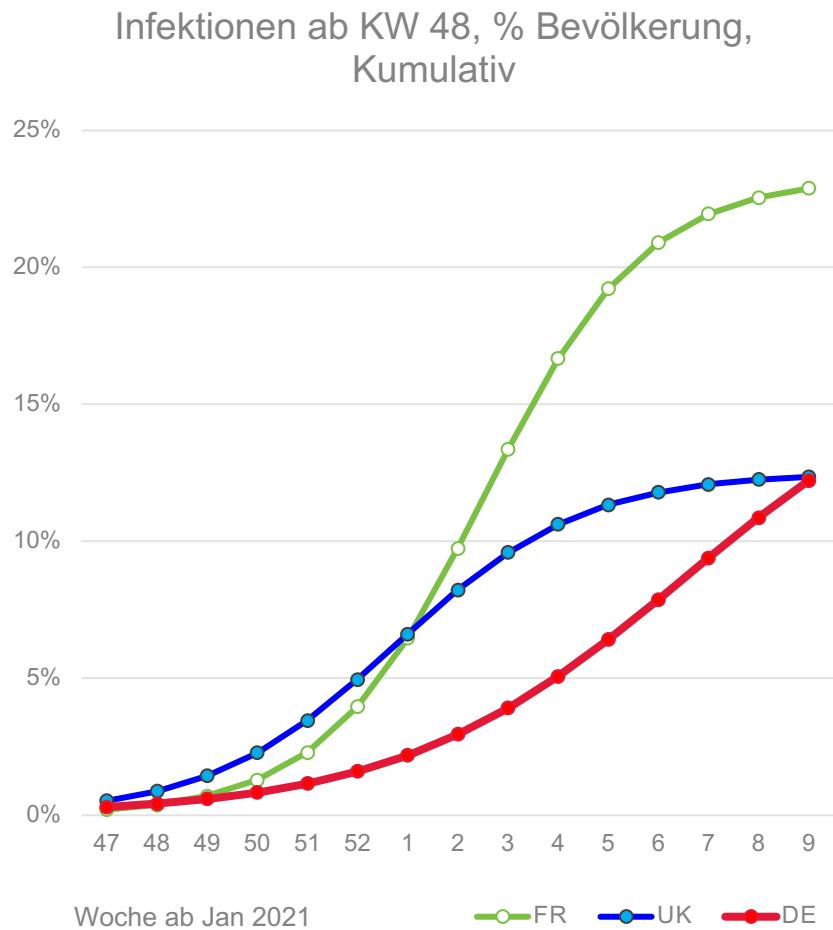
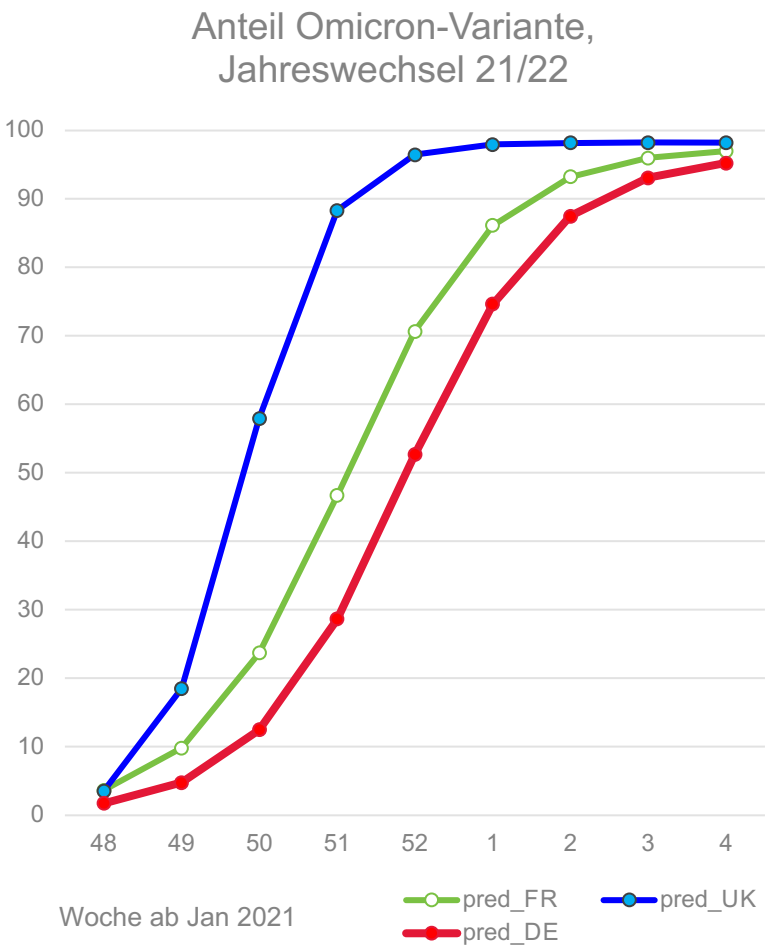
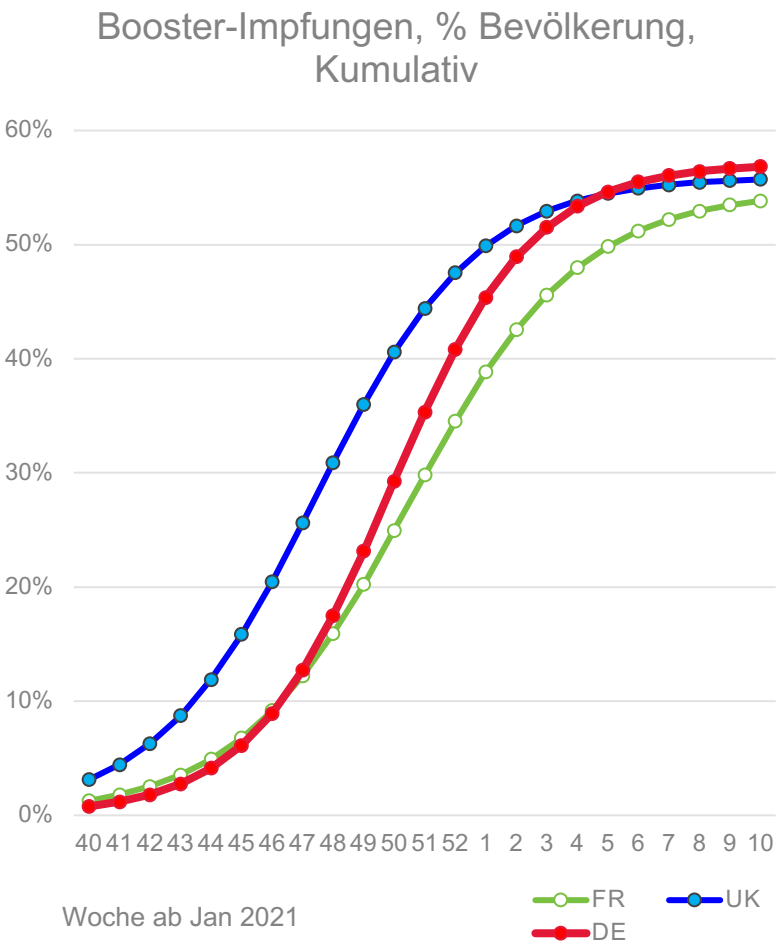
Impfskepsis

37%



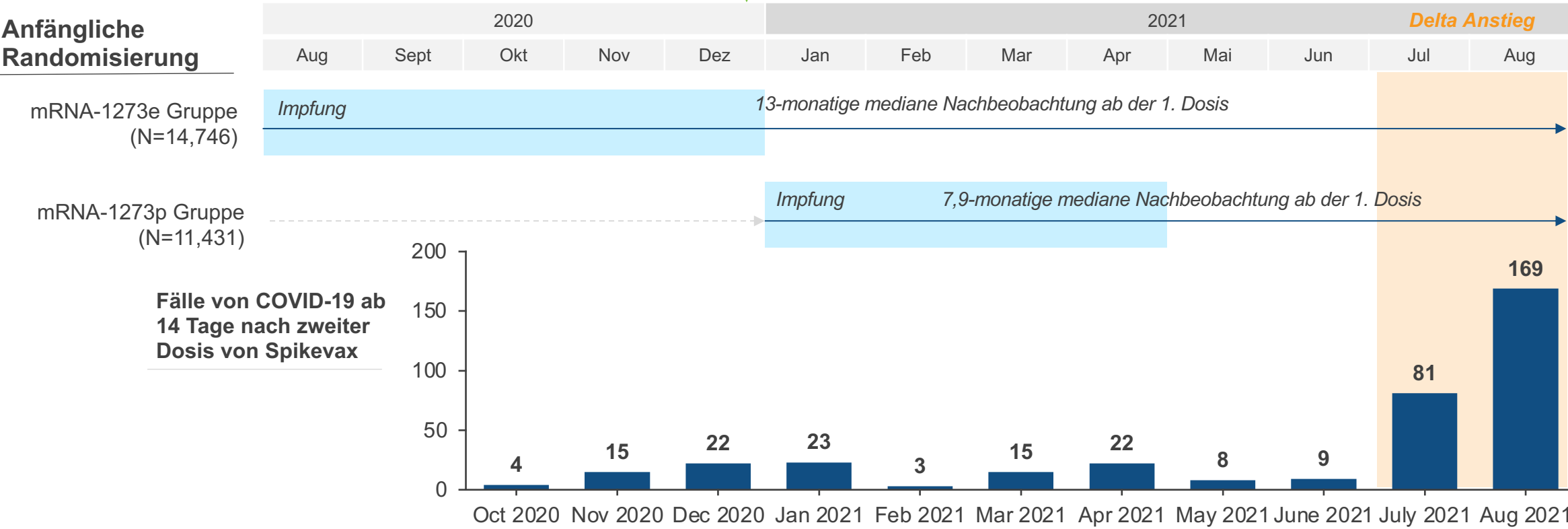
Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Geschwindigkeit des Boosterns, Durchsetzung von Omikron und Infektionen



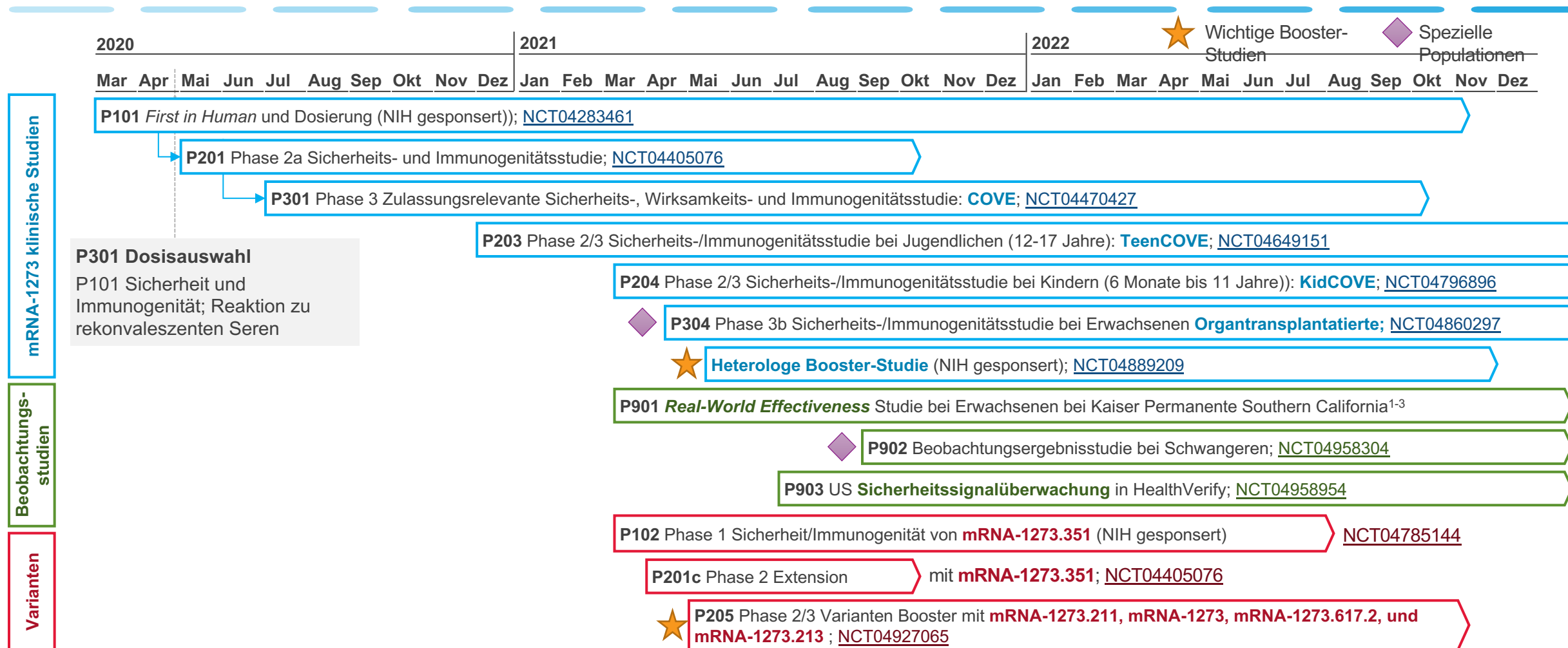
Follow-up der COVE-Studie – während des Delta-Variantenanstiegs

mITT Population



COVID-19 Inzidenzraten während der Delta-Varianten Periode, um die Impfgruppen vergleichbar zu machen

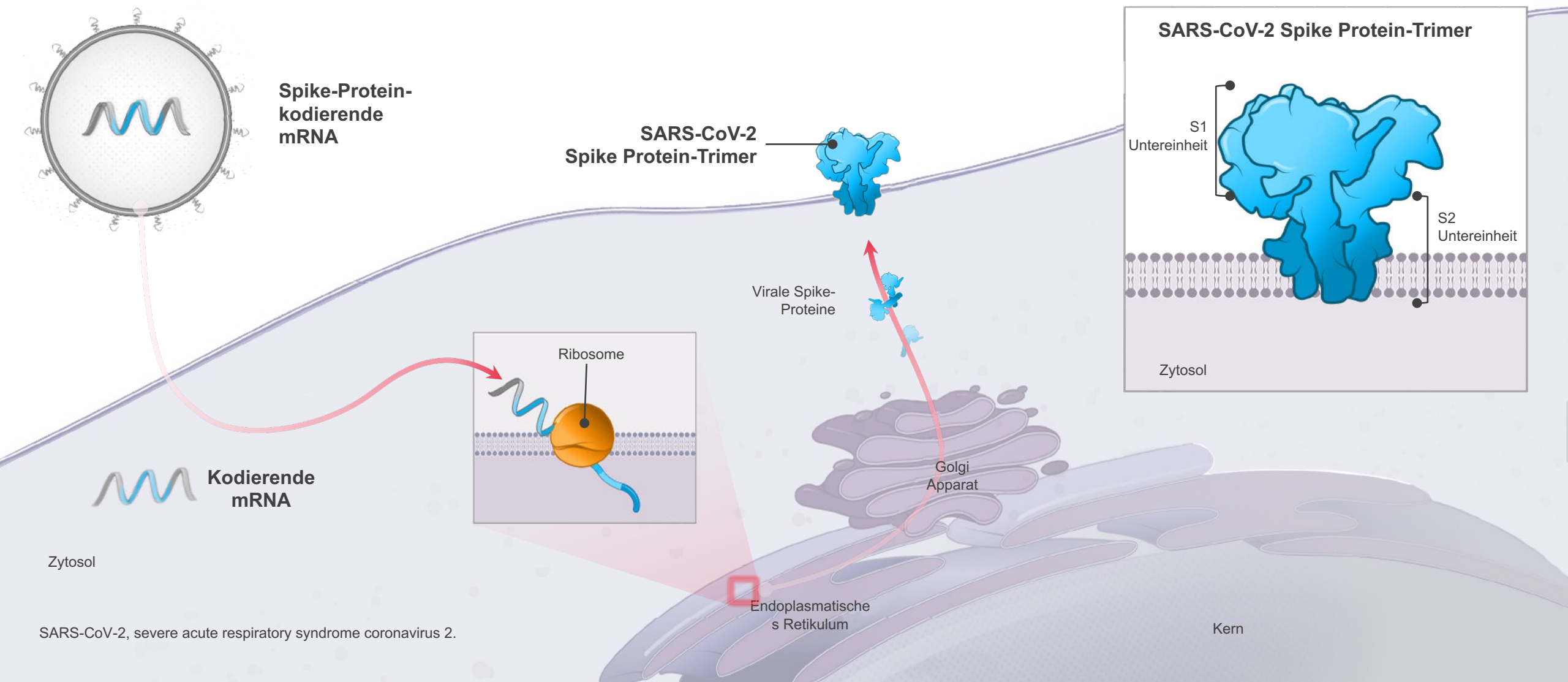
Klinischer Entwicklungsplan Spikevax®



mRNA-1273.351 and mRNA-1273.617.2 encode sequenced-optimized prefusion-stabilized spike proteins of the B.1.351 and B.1.617.2 SARS-CoV2 variants, respectively; mRNA-1273.211 is a 1:1 mixture of mRNA-1273 and mRNA-1273.351.⁴ NIH, National Institutes of Health.

1. Florea A, et al. *medRxiv*. Published (peer review pending) December 15, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.13.21267620v2>. Accessed December 15, 2021. 2. Bruxvoort KJ, et al. *BMJ*. 2021;375:e068848. 3. Tseng HF, et al. *medRxiv*. Published (peer review pending) January 8, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.07.22268919v1>. Accessed January 10, 2022. 4.

Spikevax® kodiert für das vollständige Spike Protein (1273 Aminosäuren)



Lager- und Transportmöglichkeiten

Tiefgekühlte Lagerung

Gefroren zwischen
-25 °C und -15 °C lagern.

Nicht unter -50 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren,
um den Inhalt vor Licht zu schützen.



Jedes Durchstechflasche vor Gebrauch

Abbildungen der Durchstechflaschen nur zu illustrativen Zwecken

2 Stunden und 30 Minuten im Kühlschrank

2 °C bis 8 °C
(innerhalb der
30-tägigen
Haltbarkeit bei
2 °C bis 8 °C)



ODER

1 Stunde

15 °C bis 25 °C

Durchstechflasche vor der Verabreichung 15 Minuten bei
Raumtemperatur stehen lassen

Anleitung nach dem Auftauen

Undurchstochene Durchstechflasche

Maximale Zeiten

30
Tage

Kühlschrank

2 °C bis 8 °C

24
Stunden

Kühle Lagerung bis
zu Raumtemperatur

8 °C bis 25 °C



Nach Aufziehen der ersten Dosis

Maximale Zeit

19
Stunden

Kühlschrank oder
Raumtemperatur

Durchstechflasche bei 2 °C bis
25 °C halten. Notieren Sie das Datum
und die Uhrzeit des Verwerfens auf
dem Etikett der Durchstechflasche.
Angebrochene Durchstechflasche
nach 19 Stunden entsorgen.



Ziehen Sie jede Impfstoffdosis aus der Durchstechflasche für jede Injektion mittels einer neuen sterilen
Nadel und Spritze auf, um die Übertragung von Krankheitserregern von Person zu Person zu vermeiden.
Die Dosis in der Spritze muss sofort verwendet werden.

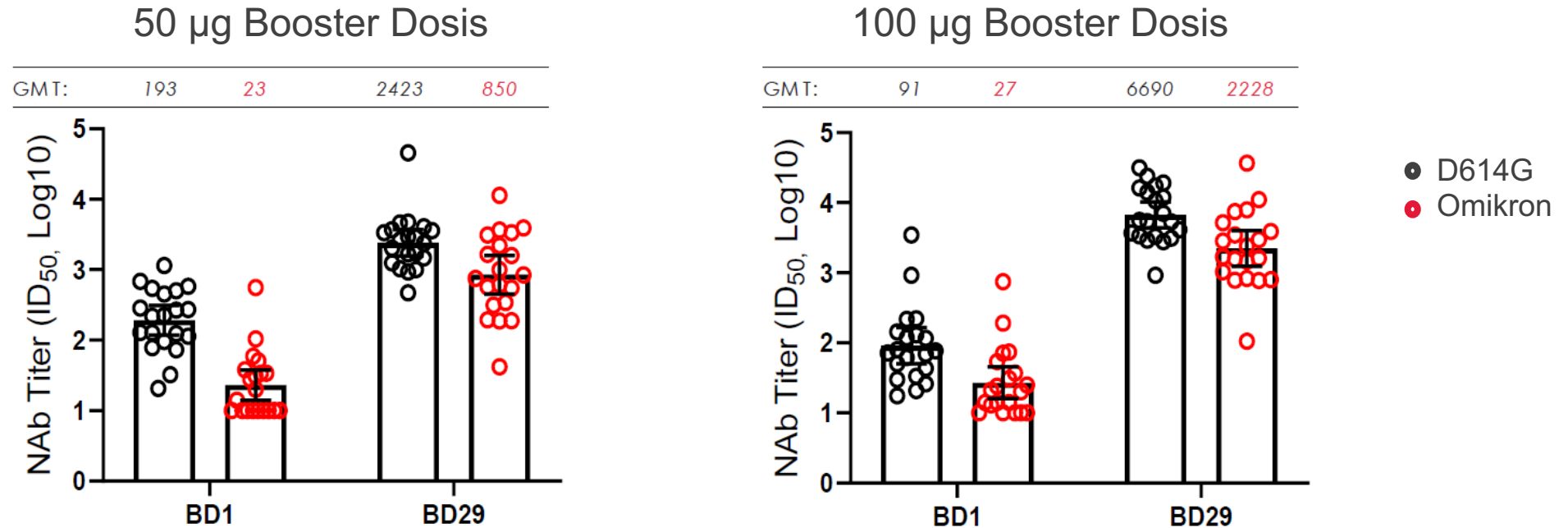
Nachdem die Durchstechflasche angebrochen wurde (mit Nadel durchstochen), um die erste
Dosis aufzuziehen, muss der Impfstoff sofort verwendet und nach 19 Stunden entsorgt/verworfen werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist/sind entsprechend den nationalen
Anforderungen zu beseitigen.

Impfstoff nach dem Auftauen *NICHT* wieder einfrieren.

Neutralisation von D614G & Omicron Pseudoviren nach Erhalt einer 50 µg oder 100 µg Booster-Dosis von mRNA-1273 (Duke University)

Seren von Empfängern der 100 µg-Primärserie, die mit 50 oder 100 µg (N=20 pro Dosis) geboostet wurden



- Neutralisierende Antikörpertiter zu Omikron sind 1 Monat nach 50 µg oder 100 µg Auffrischungsdosis von mRNA-1273 erhöht (~ 37 bzw. ~ 83-fache Erhöhungen)

Die hier zusammengefassten Ergebnisse umfassen neue Forschungsergebnisse, die nicht durch Peer Review zertifiziert wurden und nicht zur Anleitung der klinischen Praxis verwendet werden sollten. N=20 samples randomly selected for Omicron testing across both booster arms; Median interval between primary vaccination and booster: 50 µg: 5.9 months; 100 µg: 10.8 months BD1, before booster dose day 1; BD29, after booster dose day 29; GMT, geometric mean titers; ID50, 50% inhibitory dilution; nAb, neutralizing antibodies; NIH, National Institutes of Health; VRC, vaccine research center.

Data on file: MED-US-mRNA1273-2100499.

mRNA-1273 zeigt ≥93% Impfstoffwirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren in der Sekundäranalyse nach der Dosis 2 (NCT04649151) Analyse per Protokoll



Inzidenzrate ab 14 Tage nach Dosis 2	Sekundäranalyse		Wirksamkeit des Impfstoffs bas. auf der Inzidenzrate, % (95% CI)
	Anzahl der Fälle: Plazebo (N=1042), n (%)	Anzahl der Fälle: mRNA-1273 (N=2139), n (%)	
COVID-19: COVE Definition	4 (0.4)	0	100 (28.9-NE)
COVID-19: CDC Definition	7 (0.7)	1 (<0.1)	93.3 (47.9-99.9)
Asymptomatische Infektion	16 (2)	21 (1)	39.2* (-24.7 to 69.7)
Infektion unabhängig von Symptomen	23 (2)	22 (1)	55.7 (16.8-76.4)

*Die Wirksamkeit ab 14 Tagen nach einer 2. Injektion von mRNA-1273 war eine explorative Analyse und führte zu einer negativen Untergrenze des 95%-KI.
Der Pro-Protokoll-Satz wurde in der Analyse verwendet (N = 3181), bei der die Teilnehmer 2 geplante Dosen von mRNA-1273 erhielten, keine serologischen oder virologischen Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion vor Dosis 1 und keine größeren Protokollabweichungen aufwiesen, die sich auf wichtige oder kritische Wirksamkeitsdaten auswirkten.
CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CI, confidence interval; COVID-19, coronavirus disease 2019; NE, not estimable; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Ali K, et al. *N Engl J Med.* 2021;385:2241-2251.