Protokoll der 10. Sitzung des
Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts
am Freitag, den 06. Dezember 2021, 10:00 bis 14:30 Uhr,
als WebEx-Meeting

Tagesordnung

1. Begrüßung und Einführung — Reinhold E. Schmidt
2. Bericht zum Paul-Ehrlich-Institut — Klaus Cichutek
3. Umsetzung der Ergebnisse der Organisationsuntersuchung im PEI — Stefan Vieths
4. Aktueller Kenntnisstand zur Wirksamkeit von Booster-Impfungen gegen COVID-19 — Eberhard Hildt
5. Gemeinsame Diskussion
6. Aktueller Kenntnisstand der Pharmakovigilanz von COVID-19 Impfstoffen, insgesamt, nach Boosterimpfungen, bei der Grundimmunisierung von unter 12-jährigen — Brigitte Keller-Stanislawski
7. Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und –Therapeutika am PEI (ZEPAI) — Isabelle Bekeredjian-Ding
8. Antikörperbildung nach Impfung mit unterschiedlichen mRNA Impfstoff (-kandidaten) und nach COVID-19-Infektion — Eberhard Hildt
9. Abschlussdiskussion

TOP 1 Begrüßung und Einführung	
Anlage 1 Anwesenheitsliste	Der Vorsitzende des Beirats, Herr Professor Schmidt, begrüßt die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des WebEx-Meetings zur 10. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats. Die Sitzung findet im Rahmen des wegen der Covid-19-Krise um ein weiteres Jahr verlängerten Berufungszeitraums des Gremiums statt. Professor Schmidt drückt dem Paul-Ehrlich-Institut und der STIKO seinen Dank für die Arbeit im Zusammenhang mit der SARS-Coronavirus-2-Pandemie aus. Er erwähnt in diesem Zusammenhang auch die erfolgreiche gemeinsame Zusammenarbeit der beiden Fachgesellschaften DGfI und GfV. Seit der letzten Beiratssitzung hat noch keine weitere Sitzung des Gemeinsamen Wissenschaftlichen der Behörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (GWB) stattgefunden, so dass es hierzu keine aktuellen Entwicklungen zu berichten gibt. Es bleibt abzuwarten, wann eine Sitzung unter Minister Lauterbach stattfinden wird.

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany
Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

	Das Protokoll der 9. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirates wird von allen Anwesenden akzeptiert. Ebenfalls begrüßen Herr Professor Hengel als stellvertretender Vorsitzender und Herr Professor Cichutek die Anwesenden. Herr Professor Hengel wird nach der Pause die Sitzungsleitung übernehmen. Professor Cichutek informiert, dass die Amtsübergabe für den neuen Bundesminister für Gesundheit am darauffolgenden Mittwoch, dem 08.12.2021, stattfinden wird. Er teilt weiterhin mit, dass die Beiratssitzung zum Zweck der Protokollierung aufgezeichnet wird.
TOP 2 Bericht zum Paul-Ehrlich Institut	
Anlage 2 Präsen-tation	Herr Professor Cichutek spricht in seinem Bericht zum Paul-Ehrlich-Institut die folgenden Themen an: • Regulatorische Leistungen des Paul-Ehrlich-Instituts • Stand der Entwicklung und Zulassung von COVID-19-Impfstoffen und -Therapeutika • Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts an internationalen regulatorischen Entwicklungen in den Netzwerken der Arzneimittelbehörden (HMA, ICMRA) • Stakeholdergespräche • Langener Wissenschaftspreis <u>Regulatorische Leistungen des PEI 2021 (siehe Folie 3 der als Anhang 2 beigefügten Präsentation)</u> Bei den regulatorischen Leistungen zeigt die Bearbeitung von insgesamt 31 (Co-)Rapporteurschaften für zentrale europäische Zulassungsverfahren im Jahr 2021 deutlich, dass das Arbeitsvolumen hier nach wie vor sehr hoch ist. Die meisten COVID-19-Impfstoffe und –Therapeutika werden weiterhin im so genannten Rolling Review-Verfahren bearbeitet, das der Beschleunigung des Antragsprozesses dient. Dabei bewerten Rapporteur und Co-Rapporteur des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA bereits einzelne eingereichte Datenpakete, sobald sie verfügbar sind, stellen Rückfragen und bewerten die Antworten des Antragstellers. Dadurch kann mit der Bewertung von Datenpaketen der pharmazeutischen und nichtklinischen Entwicklung bereits begonnen werden, bevor vollständige klinische Daten für den formalen Antrag auf Zulassung vorliegen. Die für die Empfehlung der Zulassung ausschlaggebende Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels erfolgt jedoch auf Basis der Gesamtheit der Daten. <u>Stand der Entwicklung und Zulassung von COVID-19-Impfstoffen und –Therapeutika (siehe Folien 4 und 5)</u> Mit in der EU/im EWR zum Zeitpunkt der Beiratssitzung insgesamt vier zugelassenen **COVID-19-Impfstoffen** sowie weiteren laufenden Zulassungs- und Rolling Review-Verfahren wird deutlich, dass die COVID-19-Impfstoffentwicklung nach wie vor ein hoch aktives Feld ist. Dies zeigt auch die hohe Anzahl der laufenden klinischen Studien und Entwicklungsprogramme weltweit. In der EU ist damit zu rechnen, dass ab Mitte Dezember die Kinderimpfstoffformulierung von Comirnaty verfügbar sein wird. Aktuell laufen sechs klinische Prüfungen mit varianten Impfstoffen. Im Hinblick auf die neu kursierende und sich immer rascher ausbreitende Omikron-Variante gibt es bislang noch sehr viele Unbekannte, es sieht jedoch so aus, als sei die Omikron-Variante zwar sehr

viel infektiöser als die Vorgänger-Varianten, sie verursacht jedoch nicht so viele schwere Verläufe. Laut Angaben der Hersteller ist eine Umstellung des Herstellungsprozesses auf die Produktion von varianten Impfstoffen innerhalb von sechs Wochen möglich.

Was die **COVID-19-Therapeutika** angeht, so ist im Zuständigkeitsbereich des PEI eine verstärkte Entwicklung und Nutzung von monoklonalen Antikörpern zur Therapie von COVID-19 zu verzeichnen. Dabei werden sowohl die Anwendungsgebiete bereits zugelassener monoklonaler Antikörper, die Entzündungsreaktionen dämpfen, erweitert (wie z.B. bei Tocilizumab/RoActemra) als auch spezifische SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper entwickelt. Die neu entwickelten Antikörper durchlaufen i.d.R. ebenfalls ein Rolling Review-Verfahren bei der EMA. Allerdings war es aufgrund des aktuellen Infektions- und Krankheitsgeschehens aus Sicht des BMG erforderlich, die Verwendung von spezifischen SARS-CoV-2 neutralisierenden Antikörpern in Deutschland auch schon vor der EU-weiten Zulassung zu ermöglichen. Dafür hat das BMG mehrere dieser Antikörper in 2020/2021 auf Basis der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV)[1] beschafft. Die MedBVSV ermöglicht es dem BMG, Produkte des medizinischen Bedarfs auch für Stellen außerhalb der Bundesverwaltung selbst oder durch beauftragte Stellen zentral zu beschaffen, zu lagern, herzustellen und in den Verkehr zu bringen. Gemäß §3 MedBVSV muss im Vorfeld der Beschaffung und vor der Abgabe eines nicht im Geltungsbereich des AMG zugelassenen Arzneimittels eine Bewertung durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde erfolgen. Das PEI hat für SARS-CoV-2 neutralisierende monoklonale Antikörper bis zum Zeitpunkt der Beiratssitzung insgesamt zwei solcher MedBVSV-Bewertungen durchgeführt. Einer dieser Antikörper wurde zwischenzeitlich zugelassen, beim zweiten wurde das Zulassungsverfahren vom Antragsteller abgebrochen, da sich herausstellte, dass die Wirksamkeit des Antikörpers gegen die zwischenzeitlich zirkulierenden Virusvarianten nicht mehr ausreichend gegeben war und der Antikörper bereits früher auf Basis nationaler Regelungen in vielen Staaten angewendet werden konnte. Der zeitliche Verlauf ist auf der linken Seite von Folie 5 von Anlage 2 des Protokolls dargestellt. Da solche nationalen Maßnahmen des Inverkehrbringens vor der zentralen Zulassung auch in verschiedenen anderen EU-Mitgliedstaaten durchgeführt werden oder geplant sind, hat die Direktorin der EMA für einige dieser Antikörper eine Bewertung der verfügbaren Daten gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung 726/2004 (ein so genanntes Artikel 5 (3)-Verfahren) veranlasst. Der auf dieser Basis vom CHMP im Auftrag der EMA erstellte Bewertungsbericht kann dann als Grundlage für nationale „Emergency Use"-Genehmigungen dienen. Die nationalen Genehmigungen zum Inverkehrbringen können aber auch ohne Art. 5 (3)-Verfahren erteilt werden.

<u>Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts an internationalen regulatorischen Entwicklungen in den Netzwerken der Arzneimittelbehörden (HMA, ICMRA) (Folien 6 und 7)</u>

Die regelmäßigen Treffen der **Leitungen der europäischen nationalen Arzneimittelbehörden (Heads of Medicines Agencies, HMA)** finden nach wie vor zweimal pro Ratspräsidentschafts-Halbjahr statt, werden aktuell aufgrund der pandemischen Lage allerdings virtuell abgehalten. Beim kürzlich von Slowenien veranstalteten Treffen wurden drei für die künftige Entwicklung des Netzwerks relevante Themen diskutiert: Zum einen plant die Europäische Kommission eine umfassende **Revision ihrer Pharmagesetzgebung** im Rahmen der von ihr vorab veröffentlichten **Pharma-Strategie**.

[1] https://www.gesetze-im-internet.de/medbvsv/index.html#BJNR614700020BJNE000301116

Zur Vorbereitung der entsprechend überarbeiteten Gesetzentwürfe werden derzeit mit verschiedenen im Regulierungsprozess beteiligten Stellen insgesamt 13 Konzeptpapiere zur Verbesserung der europäischen Arzneimittel-Gesetzgebung erarbeitet. Dabei soll es sich um lösungsorientierte Dokumente handeln, in denen die Anpassung von aktuellen Konzepten, das Streamlinen von Verfahrensabläufen und die Etablierung von notwendigen Geschäftsprozessen behandelt wird. Das Themenspektrum reicht von der künftigen Gestaltung der verschiedenen europäischen und europäisierten Zulassungsverfahren (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, dezentrales Verfahren, zentrales Verfahren) über Arzneimittelsicherheit, Pharmakovigilanz und Inspektionen bis hin zur Nutzung von Registern für die Gewinnung von „Real World Evidence"-Daten. Ein weiteres wichtiges Thema betraf die geplante **Reform der EMA-Gebührenordnung (EMA Fee Regulation)**, über die auch die nationalen Arzneimittelbehörden wie das PEI für einige von der EMA-Geschäftsstelle koordiniert Verfahren eine (Teil-)Finanzierung der durch sie im Auftrag der EMA durchgeführten Aktivitäten erhalten. Die aktuelle Planung wird zu deutlichen Finanzierungslücken bei den nationalen europäischen Arzneimittebehörden führen, die die Arzneimittelbewertung, die Inspektionen, die Pharmakovigilanz, die Maßnahmenumsetzung, die wissenschaftlichen Beratungen und die Erarbeitung der EMA-Guidelines unter dem Namen der EMA gemeinsam vornehmen. Der größere Anteil der Gebühreneinnahmen bei der EMA-Geschäftsstelle soll nach wie vor an diese gehen, obwohl die EMA-Geschäftsstelle ausschließlich koordinativen und organisatorischen Input leistet. Die inhaltliche Facharbeit erfolgt durch die Experten der nationalen Arzneimittelbehörden. Last but not least ging es um die Konstituierung einer **Clinical Trial Coordination Group (CTCG)**, die mit Inkrafttreten der Klinischen Prüfungsverordnung Anfang 2022 alle übergreifenden Belange für klinische Prüfungen in der EU überwachen/koordinieren soll. Die Genehmigung klinischer Prüfungen erfolgt weiterhin durch die nationale Arzneimittelbehörde ohne Beteiligung der EMA-Geschäftsstelle. Die Einrichtung der Koordinierungsgruppe CTCG erfolgte auf Initiative der EMA-Geschäftsstelle und der Europäischen Kommission und verdeutlicht einmal mehr die dortigen Bestrebungen nach verstärkter europäischer Zentralisierung auch im Bereich der klinischen Prüfungen.

Anfang Dezember 2021 gab es zudem ein virtuelles Treffen der „**International Coalition of Medicines Regulatory Authorities" (ICMRA)**, ein Zusammenschluss der Leitungen von Arzneimittelbehörden auf globaler Ebene. Hier wurden viele Themen mit COVID-19-Bezug besprochen. Es finden auch regelmäßig Telefon- bzw. Videokonferenzen statt, um sich über neue Entwicklungen und regulatorische Fragestellungen rund um COVID-19-Impfstoffe und –Therapeutika auszutauschen und möglichst international ein koordiniertes regulatorisches Vorgehen sicherzustellen. Das PEI kann sich aufgrund mangelnder Personal-Ressourcen bei der ICMRA derzeit nur beschränkt engagieren.

<u>Stakeholdergespräche mit Vertretern der Pharmaindustrie (Folien 8 und 9)</u>

Das PEI veranstaltet einmal jährlich mit den relevanten Verbänden der Pharmaindustrie im Human- und Veterinärbereich (BAH, BfT, BPI, VFA) eintägig und einzeln so genannte Stakeholder-Workshops, bei denen sich Vertreter/innen von PEI, Verbandsmitglieder und Verbandsgeschäftsstelle über aktuelle Fragen der Arzneimittelregulation austauschen. Dabei geht es sowohl um die Umsetzung neuer gesetzlicher Vorgaben als auch um generelle Fragen im Zusammenhang mit den regulatorischen Prozessen sowie um aktuelle Entwicklungen. Auf den Folien 8 und 9 werden exemplarisch die Themen der

	kürzlich veranstalteten Gespräche mit dem Bundesverband für Tiergesundheit (BfT)[2] und dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH)[3] dargestellt. Langener Wissenschaftspreis 2021 (Folie 10) Aufgrund der pandemischen Situation konnte die feierliche Veranstaltung zur Vergabe des Langener Wissenschaftspreises leider auch nicht wie geplant im November 2021 stattfinden. Der Preis wurde aber trotzdem vergeben. Mit dem mit 15.000 Euro dotierten Preis wurde in diesem Jahr Professor Thomas Oellerich vom Universitätsklinikum Frankfurt für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Proteinexpressionsmuster und Signalübertragungswege für personalisierte Krebstherapien gewürdigt, der sich unter 14 Bewerber/inne/n durchsetzen konnte. Die Preisverleihung fand in kleinem Rahmen mit dem Präsidenten des PEI, dem Bürgermeister der Stadt Langen und dem Leiter der Stadtwerke Langen als Vertreter des Vereins zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises statt. Eine Festveranstaltung soll 2022 nachgeholt werden.
TOP 3 Umsetzung der Ergebnisse der Organisationsuntersuchung im PEI	
Anlage 3 Präsentation	Herr Professor Vieths berichtet in seinem Vortrag über den Verlauf, die Ergebnisse und die Umsetzungsplanung des Projektes zur Organisationsentwicklung des PEI. Das PEI sieht sich seit mehreren Jahren mit dem Problem konfrontiert, dass ihm trotz Aufgabenzuwachses kaum neue Personalstellen bewilligt wurden. Dies wurde hauptsächlich damit begründet, dass der zusätzliche Personalbedarf nicht unter Anwendung angemessener Methoden der Personalbedarfsermittlung sachgerecht und nachvollziehbar begründet wurde. Grundlage einer jeden Personalbedarfsermittlung ist laut Organisationshandbuch des Bundes eine Organisationsuntersuchung, die von 2017 bis 2019 im PEI durchgeführt wurde. Die mit der Durchführung der Organisationsuntersuchung beauftragte Unternehmensberatungsfirma BearingPoint hatte Anfang 2020 dem BMG und dem PEI einen Abschlussbericht vorgelegt, in dem der zum damaligen Zeitpunkt bestehende Personalbedarf festgestellt und Empfehlungen zur Optimierung der Organisationsstruktur und der Geschäftsprozesse gegeben wurden. Mit der Organisationsuntersuchung wurde eine solide Grundlage für die künftige sachgerechte Ermittlung des Personalbedarfs geschaffen, indem die Aufgaben des PEI kritisch gewürdigt sowie Zeiten und Mengen zur Aufgabenerledigung aufgenommen wurden. Als nächste Schritte müssen nun die Prozesse und Strukturen des PEI optimiert und das PEI mit den im Ergebnisbericht von BearingPoint festgestellten Plan-/Stellen ausgestattet werden, um die dauerhafte Aufgabenerledigung zu gewährleisten. Als langfristiges Ziel der Organisationsentwicklung soll die Zukunftsfähigkeit des PEI sichergestellt werden, indem die Aufbau- und Ablauforganisation für zukünftige Anforderungen optimiert und für eine angemessene Plan-/Stellenausstattung für Aufgaben der Zukunft gesorgt wird, damit das PEI auch künftig wettbewerbsfähig bleibt.

[2] https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/211206-dialog-virtuelles-meeting-pei-bft.html;jsessionid=A09ADC5120144B83370B22E960EF4341.intranet232?nn=406122

[3] https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/211117-dialog-bah-pei-virtuell.html;jsessionid=A09ADC5120144B83370B22E960EF4341.intranet232?nn=406122

	Nach Vorlage des Ergebnisberichts durch BearingPoint beim BMG erhielt das PEI zunächst einen Erlass mit der Bitte, die Reorganisationsvorschläge in der Abteilungen Z und in der Abteilung Veterinärmedizin umzusetzen und für die restlichen Bereiche einen Umsetzungsplan vorzulegen. Die Umstrukturierung der beiden genannten Abteilungen wurde vollzogen und der Umsetzungsplan für die restlichen Bereiche in Zusammenarbeit mit den Abteilungsleitungen erstellt und dem BMG im Juni 2021 vorgelegt. Das BMG hat den Umsetzungsplan akzeptiert und das PEI mit der Umsetzung beauftragt (für den zeitlichen Verlauf siehe Folien 4 und 5 der als Anlage 3 beigefügten Präsentation). In dieser Phase befindet sich das Projekt aktuell. Die Umsetzung soll unter breiter Beteiligung der Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen erfolgen und besteht im Wesentlichen in der Anpassung der Organisationsstruktur. Die Firma BearingPoint hatte in ihrem Abschlussbericht einen Vorschlag für eine angepasste Organisationsstruktur vorgelegt, der in Folie 7 der als Anlage 3 beigefügten Präsentation dargestellt ist. Dieses Zielorganigramm war die Grundlage für die Ermittlung des Personalbedarfs durch BearingPoint. Aus Sicht von BearingPoint reduzieren bestehende zu kleine Organisationseinheiten die Flexibilität bei der Arzneimittelbewertung. Durch Zusammenlegung bzw. Eingliederung in bestehende Einheiten sollen hier Synergieeffekte erzielt werden. Ein Hauptmerkmal des Umstrukturierungsvorschlags von BearingPoint besteht in der Fusionierung von Abteilungen mit einem fachlich verwandten thematischen Schwerpunkt. Diese von BearingPoint vorgeschlagene Struktur wurde mit den Abteilungsleitungen diskutiert und auf ihre Zweckmäßigkeit und Umsetzbarkeit überprüft. Es wurde ein entsprechend angepasstes Zielorganigramm entwickelt, das die o.g. Aspekte berücksichtigt, jedoch weitgehend dem dem BearingPoint-Vorschlag zugrundeliegenden Ansatz der Vereinheitlichung, der Reduktion der Anzahl der Organisationseinheiten und Substrukturen sowie der Rationalisierung der Prozesse folgt. Dabei bleiben die das PEI charakterisierende Produktspezifität der Abteilungen und die fachliche Sichtbarkeit und Dominanz in Bereichen seiner Zuständigkeit erhalten. Die Steuerung soll verstärkt über Boards und dezentral und zentral angesiedelte Steuerungseinheiten erfolgen. Das als Ergebnis vom PEI vorgelegte und vom BMG akzeptierte neue Zielorganigramm ist der Folie 11 der als Anlage beigefügten Präsentation zu entnehmen. Bezüglich der Umsetzung ist ein schrittweises Vorgehen in drei Phasen geplant, wobei darauf zu achten ist, dass in allen Phasen die Arbeitsfähigkeit des PEI erhalten bleibt. Eine breite Beteiligung und grundlegende Diskussion, welche Führung, Zusammenarbeit und Organisationskultur im Rahmen der neuen Struktur erforderlich sind, ist erwünscht. Dabei steht jedoch das ‚WAS' nicht mehr zur Debatte –Diskussionen über das ‚WIE' sind erwünscht und erforderlich. Die zeitliche Planung für die drei Umsetzungsphasen geht aus der Folie 16 der als Anlage 3 beigefügten Präsentation hervor.

TOP 4 Aktueller Kenntnisstand zur Wirksamkeit von Booster-Impfungen gegen COVID-19	
Anlage 4 Präsentation	Herr Professor Hildt berichtet in seiner Präsentation zu folgenden Themen: • Abnahme der Immunantwort und Effektivität gegen SARS-CoV-2 nach kompletter Impfserie in Abhängigkeit von der Zeit nach Impfung, sowie Alter des Impflings. • Verringerung des Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf durch eine Boosterimpfung. • Einfluss der Impfung auf Viruslast und Ausscheidungsdauer bei SARS-CoV-2-Infektion • Immunogenität verschiedener Impfstoffkombinationen hinsichtlich Grundimmunisierung und Booster • Einfluss von zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten auf die Effektivität der (Booster-)Impfung <u>Abnahme der Immunantwort und Effektivität gegen SARS-CoV-2 nach kompletter Impfserie in Abhängigkeit von der Zeit nach Impfung, sowie des Alters des Impflings (Folien 2-6 der angehängten Präsentation zu TOP 4)</u> Daten aus einer Studie von Tober-Lau et al[4]. belegen, dass sowohl die humorale (S1-spezifisches IgG1 im Serum, Neutralisationsaktivität gegen Pseudovirus (SARS-CoV-2 Spikeprotein Deltavariante)), als auch die zelluläre Immunantwort (T-Zellantwort gegen S1: Interferon-gamma-Freisetzung) 6 Monate nach Impfung mit Comirnaty bei älteren Geimpften (Median 85,2 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Geimpften (Median: 35 Jahre) deutlich reduziert ist. Weiterhin konnte in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall der Neutralisationsaktivität gegenüber Pseudovirus (SARS-CoV-2 Spikeprotein Deltavariante) 6 Monate nach Impfung im Vergleich zu 2 Monaten nach Impfung gezeigt werden, der bei der Gruppe der älteren Impflinge deutlicher stärker ausfiel. Daten aus einer weiteren Publikation (Morari et al.[5]) demonstrieren, dass die zweite Impfdosis (Comirnaty) bei Impflingen unter 50 Jahren zu einem signifikanten Anstieg hochspezifischer Gedächtnis-B-Zellen führt (Spikeprotein-spezifisches IgM, IgG, IgA), die den Abfall der Serumantikörper und mukosalem IgA kompensieren. Im Hinblick auf die Effektivität der SARS-CoV-2-Impfung zeigen Daten aus Israel für die Altersgruppe der über 60-jährigen ein deutliches Nachlassen der Schutzwirkung (schweres COVID-19 mit Hospitalisierung) im Juli 2021 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstimpfung (Januar – März 2021): Je länger die Erstimpfung zurückliegt, desto stärker sinkt die Schutzwirkung. Weiterhin berichten Rosenberg und Kollegen in einer Studie aus New York[6] über ein Nachlassen der Schutzwirkung in der Altersgruppe der über 65-jährigen in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur Erstimpfung sowie dem Zeitpunkt der Erstimpfung (für Comirnaty Abfall um 5-7% auf >86% und Spikevax um 2-4% auf <93%, keine Abhängigkeit für Janssen Impfstoffe erkennbar bei 81-90%, Folie 5). In der Altersgruppe der 18-49- und

[4] https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00456-2/fulltext
[5] https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.08.21258284v1
[6] https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.08.21264595v1

	50-64-Jährigen konnte kein vergleichbarer Abfall der Schutzwirkung von Comirnaty oder Spikevax beobachtet werden. <u>Verringerung des Risikos für einen schweren COVID-19-Verlauf durch eine Boosterimpfung (Folie 7 der angehängten Präsentation zu TOP 4)</u> Bei älteren Geimpften (älter als 70 Jahre) kann eine dritte Comirnaty-Impfdosis das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs im Vergleich zu doppelt geimpften Personen sehr stark reduzieren, wie Daten aus Israel belegen (Barda et al.[7]). Dies zeigt sich ebenfalls noch deutlich für die Gruppe der 40-69-Jährigen, während der Effekt in der Gruppe der 16-39-Jährigen geringer ausfällt. Insgesamt bestätigen diese Daten die Empfehlungen der STIKO zur Booster-Immunisierung in Deutschland. <u>Einfluss der Impfung auf Viruslast und Ausscheidungsdauer bei SARS-CoV-2-Infektion (Folien 9-10 der angehängten Präsentation zu TOP 4)</u> Die Daten aus einer Publikation von Riemersma et al.[8] (zirkulierende SARS-CoV-2-Variante: Delta mit Prävalenz von 69% bis 95% im Studienzeitraum) veranschaulichen, dass durch eine Impfung mit RNA-Impfstoffen keine sterile Immunität erzeugt wird und sich die Viruslast (RT-PCR Daten: Ct-Werte) >60 Tage nach Impfung zwischen geimpften und nicht geimpften Personen nicht wesentlich unterscheidet. Hingegen zeigen Personen mit einer Durchbruchsinfektion, die zuvor eine dritte Impfung erhalten haben, eine signifikant verringerte Viruslast (ca. Faktor 5) im Vergleich zu doppelt geimpften Personen, wobei der Effekt in Abhängigkeit des zeitlichen Abstands zur Boosterimpfung deutlich abklingt (>180 Tage, kein signifikanter Unterschied; Levine-Tiefenbrunn et al., Folie 10 der angehängten Präsentation zu TOP 4). Daten einer weiteren Studie legen nahe, dass die Dauer der Virusausscheidung bei geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen um ca. 2 Tage verkürzt ist (Kissler et al.[9]). <u>Immunogenität verschiedener Impfstoffkombinationen hinsichtlich Grundimmunisierung und Booster (Folien 12-14 der angehängten Präsentation zu TOP 4)</u> In einer Studie von Atmar et al.[10] wurden die Antikörperantworten (IgG Bindung und Neutralisationsaktivität) verschiedener Grundimmunisierungs – Booster-Kombinationen (aus Janssen-, Moderna- und Pfizer/BioNTech-Impfstoffen) zu den Zeitpunkten 1, 15 und 29 Tage nach Booster-Impfung verglichen: Die Antikörperantwort nach primärer Impfserie mit Adenovektor-Impfstoff lässt sich durch Boosterung mit mRNA-basierten Impfstoffen gut verstärken, jedoch mit Adenovektor-Impfstoff nur moderat. Analysen einer weiteren Studie (Munro et al.[11]) zur Wirkung einer Boosterimpfung mit verschiedenen (z.T. auch noch nicht zugelassenen COVID-19-Impfstoffen) bei Adenovektor- oder mRNA-basierter Grundimmunisierung belegen, dass eine Adenovektor-Grundimmunisierung (AstraZeneca) am effizientesten mit mRNA-basierten Impfstoffen (Moderna oder Pfizer/Biontech) geboostert werden kann, während der Curevac-mRNA-Impfstoff nur sehr ineffizient die Antikörperantwort verstärkt (bei Grundimmunisierung sowohl mit Adenovektor- als auch mit mRNA-basiertem Impfstoff). Die untersuchten

[7] https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02249-2/fulltext

[8] www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.31.21261387v6

[9] www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.16.21251535v3

[10] www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2

[11] www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext

	Protein-basierten Impfstoffkandidaten zeigten eine deutlich geringere Boosterwirkung als die mRNA-basierten Impfstoffe von Moderna und BionTech/Pfizer. <u>Einfluss von zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten auf die Effektivität der (Booster-)Impfung (Folien 16-18 der angehängten Präsentation zu TOP 4)</u> Die bereits erwähnte Publikation von Rosenberg et al.[12] zeigt anhand von Daten zur Kinetik der Impfstoffeffektivität, dass neben der Abnahme der Immunantwort („waning") über die Zeit auch ein Zusammenhang mit dem Auftreten der Delta-Variante von SARS-CoV-2 mit der sinkenden Effektivität der Impfstoffe (Pfizer/BioNTech, Moderna, Janssen) beobachtet werden kann. Die neue SARS-CoV-2-Variante Omikron weist viele Immune Escape Mutationen im Bereich der Rezeptorbindedomäne (RBD) des Spikeproteins auf. Gegenüber pseudotypisierten Partikeln mit einem Spikeprotein, das die „Omikron-Mutationen" (Polymutante) trägt, sinkt die Neutralisationsaktivität von Seren doppelt geimpfter oder rekonvaleszenter Personen im Vergleich zur Neutralisationsaktivität gegenüber Partikeln mit dem Spikeprotein des Ursprungsisolats (Wuhan) sehr stark ab (Schmidt el al.[13]). Erste Daten weisen jedoch auf eine Verbreiterung der Immunantwort durch Infektion bei Geimpften hin, die zu einer verbesserten Neutralisationsaktivität führt.
TOP 5 Gemeinsame Diskussion und Pause	
	Die Diskussion ist bereits im Rahmen der Vorstellung der vorhergehenden TOPs erfolgt. Weiterer Diskussionsbedarf wird nicht gesehen. Nach der Pause übernimmt Herr Professor Hengel die Moderation.
TOP 6 Aktueller Kenntnisstand der Pharmakovigilanz von COVID-19-Impfstoffen, insgesamt, nach Booster-impfungen und bei der Grundimmunisierung von unter 12-Jährigen	
Anlage 5 Präsentation	Frau Dr. Keller-Stanislawski berichtet in ihrer Präsentation über folgende Themen: • Aktivitäten des PEI hinsichtlich Pharmakovigilanz von COVID-19-Impfstoffen • Entwicklung der Melderaten von Verdachtsfällen im Verlauf der Pandemie • Bisher bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe und deren Häufigkeit • Myokarditis-Meldungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen und Zusammenarbeit mit dem Mykke-Register (Myokarditis bei Kindern) • TTS (Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom) bei Impfung mit Adenovektor-COVID-19-Impfstoffen • Mögliches Risikosignal (Autoimmun-)hepatitis <u>Pharmakovigilanz-Aktivitäten des PEI zu COVID-19-Impfstoffen</u>

[12] www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.08.21264595v1

[13] www.nature.com/articles/s41586-021-04005-0

Die folgenden Instrumente auf spielen bei der Pharmakovigilanz von COVID-19 Impfstoffen eine wichtige Rolle (Folie 2 der angehängten Präsentation zu TOP 6):

- Spontanerfassung der Verdachtsfallmeldungen (über Ärzte, Apotheken und auch Betroffene)
- Internationale Zusammenarbeit (EMA, WHO) zur zeitnahen Definition von Nebenwirkungen von besonderem Interesse („adverse events of special interest", AESI)
- Sicherheitsbericht des PEI (Observed-versus-expected-Analyse zur Identifizierung von Risikosignalen)
- SafeVac-App (mit > 700.000 Teilnehmenden, ein Jahr Nachbeobachtungszeit), die es erlaubt kontinuierlich zu verfolgen, wie viele schwerwiegende und nicht schwerwiegende Reaktionen nach den einzelnen Impfungen berichtet werden
- Zusammenarbeit mit Registerstudien: Im MYKKE-Register (Myokarditits bei Kindern und Jugendlichen) werden aktuell Fälle von Myokarditits bei Kindern und Jugendlichen nach COVID-19 Impfung sowie nach COVID-19-Erkrankung untersucht. Die Zusammenarbeit mit dem Schwangerschaftsregister an der Charité in Berlin (embryotox.de) besteht bereits seit 2009 und ist im Moment fokussiert auf die Verträglichkeit der COVID-19-Impfung in Schwangerschaft und Stillzeit.

<u>Entwicklung der Melderaten von Verdachtsfällen im Verlauf der Pandemie</u>

Anhand einer Graphik zum Verlauf der Einzelfallmeldungen pro Monat zwischen Januar 2021 bis November 2021 wird der starke Anstieg (ca. 100fach im Vergleich zur Rate vor der Pandemie) der Einzelfallmeldungen auf ca. 200.000 im November 2021 veranschaulicht. Diese Meldungen müssen alle in der Pharmakovigilanz-Abteilung des PEI bearbeitet werden (Folie 3 der Präsentation in Anlage 5). Hinzu kommen die Nachfolgeberichte, für die zusätzliche Informationen eingefordert werden.

<u>Bisher bekannte Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe und deren Häufigkeit</u>

Eine tabellarische Übersicht zeigt die bisher bekannten Nebenwirkungen von COVID-19-Impfstoffen (Folie 4 der Präsentation in Anlage 5). Einzelne typische Nebenwirkungen werden genauer erläutert:

- Der sogenannte „COVID-Arm" stellt eine verzögerte lokale immunologische Reaktion (Typ IV) dar und wird insbesondere nach Impfungen mit Spikevax berichtet, wurde jedoch bereits in der Zulassungsstudie beschrieben. Die Reaktion ist zu 100% blande und Personen mit „COVID-Arm" können problemlos erneut geimpft werden.
- Gelegentlich (Häufigkeit im Promillebereich) werden verschiedene Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet (allergische Reaktionen: Angioödem, Gesichtsschwellung).
- Weiterhin wurde die „small vessel vasculitis" nach Impfung mit Janssen-COVID-19-Impfstoff in die Fachinformation aufgenommen (Häufigkeit unbekannt). Dem Paul-Ehrlich-Institut wird diese Nebenwirkung auch nach Impfung mit den Impfstoffen anderer Hersteller gemeldet und die Pharmakovigilanz des PEI beobachtet dies.
- Anaphylaxie nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen ist sehr selten (2,5 - 6 Meldungen pro 1 Million verimpfte Dosen). Es handelt sich vermutlich mehrheitlich nicht um IgE-vermittelte Reaktionen. Ergebnisse aus Studien legen nahe, dass es sich um eine Komplement-vermittelte Reaktion handelt, vermittelt durch IgG-Antikörper, die spezifisch für PEG (Polyetylenglykol) sind.

- Die sehr seltene Komplikation eines TTS nach Impfung mit Adenovektorimpfstoff wurde von Prof. Greinacher (Greifswald) in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut analysiert.
- Zwei weitere Nebenwirkungen mit sehr seltener bzw. unbekannter Häufigkeit, die bei Impfung mit den Vektorimpfstoffen auftreten, deren Genese jedoch unklar ist, sind das Guillain-Barré-Syndrom und die Immunthrombozytopenie.
- Fazialisparese nach mRNA-Impfstoffen wurde in die jeweiligen Fachinformationen aufgenommen, wird jedoch selten gemeldet und ein Risikosignal kann aktuell nicht festgestellt werden. Häufig wird eine Fazialisparese vor oder nach Auftreten eines Guillain-Barré-Syndroms berichtet (auch nach Impfung mit Vaxzevria).
- Zum Capillary-Leak-Syndrom (CLS) werden Einzelfälle nach Impfung mit Vektorimpfstoff gemeldet. Da es zur Verschlechterung/Schüben bei bereits erkrankten Personen kam, ist CLS eine Kontraindikation für Impfung mit Vektorimpfstoffen.
- Venöse Thrombosen werden nach Impfung mit Janssen-Impfstoff berichtet (selten), erste Hinweise konnten bereits in den Zulassungsstudien beobachtet werden. Bei Vaxzevria gibt es ein deutliches Risikosignal für Sinusvenenthrombosen. Myo- und Perikarditis ist ein (selten bis sehr seltenes) Risiko nach Impfung mit mRNA-Impfstoffen, das häufiger bei jungen Männern und häufiger nach der zweiten Impfdosis beobachtet wird. Aktuell deuten Daten darauf hin, dass das Risiko bei Impfung mit Spikevax größer ist als bei Impfung mit Comirnaty (siehe hierzu auch Folie 6 der Präsentation in Anlage 5 mit den Berichtsraten an das Paul-Ehrlich-Institut pro 100.000 Impfungen aufgeschlüsselt nach Comirnaty und Spikevax, sowie nach Geschlecht, Stand der Meldungen bis zum 30.09.2021). Die erhöhte Meldehäufigkeit nach Spikevax-Gabe bei jungen Männern deckt sich mit Ergebnissen bisher unveröffentlichter Studien aus nordeuropäischen Ländern und auch aus Frankreich.

<u>Myokarditis-Meldungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen und Zusammenarbeit mit dem MYKKE-Register (Myokarditis bei Kindern)</u>

Das Paul-Ehrlich-Institut arbeitet mit dem MYKKE-Register[14] zusammen, das die Myokarditis im Kindesalter systematisch erforscht. Der Verlauf der Myokarditis bei Kindern im Zeitraum vor der Pandemie (2013-2016) wird anhand einer Graphik zur Mortalität der Myokarditits aufgeschlüsselt nach Altersgruppen (Folie 7 der Präsentation in Anlage 5, Schubert el al.[15]) dargestellt. Die Mortalität in der Gruppe der 13-18-jährigen Jugendlichen war über 36 Monate Beobachtungszeit sehr gering, während bei 2-12-Jährigen und auch bei den unter zweijährigen Kindern ein deutlicher Anstieg der Mortalität zu beobachten war. Dabei ist zu beachten, dass sich die Inzidenzen der Myokarditis bei den betrachteten Altersgruppen deutlich unterscheiden (sehr gering bei Kleinkindern, häufiger bei Jugendlichen). In Zusammenarbeit mit diesem Register wird die Inzidenz und der Verlauf von Myokarditis bei Kindern nach COVID-19-Impfung und COVID-19-Erkrankung genau beobachtet, um frühzeitig Risikosignale erkennen zu können.

<u>TTS (Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom) bei Impfung mit Adenovektor COVID-19-Impfstoffen</u>

[14] https://mykke.de/

[15] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.13548

	Auf Folie 8 der Präsentation in Anlage 5 wird anhand von Computertomographie-Bildern einer Sinusvenenthrombose aus einer Publikation (Wolf et al. 2021[16]) das TTS veranschaulicht. Der aktuell postulierte Pathomechanismus beinhaltet nach Gabe von Adenovektor-COVID-19-Vakzinen die Bildung von Autoantikörpern gegen Plättchenfaktor 4 (PF4) , die in der Folge eine Kaskade ähnlich der einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) auslösen, die schließlich zum TTS führt (Greinacher et al.[17], Baker et al.[18]). Die Autoren konnten zeigen, dass die adenoviralen Vektoren sowohl direkt an Thrombozyten, als auch den PF4 binden können. Folie 9 der Präsentation in Anlage 5 zeigt die Observed-versus-expected-Analyse zu den Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut von Sinusvenenthrombosen (ohne Angabe einer Thrombozytopenie), aufgeschlüsselt nach Geschlecht, Zeitabstand zur Impfung und COVID-19-Impfstoffprodukt. Hierbei wird die Anzahl der Meldungen in Bezug gesetzt zur zu erwartenden Hintergrundinzidenz und als „standard morbidity ratio" (SMR) dargestellt. Ein SMR unter 1 stellt kein Signal dar (wie in der gezeigten Analyse bei Comirnaty, Spikevax und Janssen COVID-19-Impfstoff), während ein SMR über 1 auf ein deutliches Signal hinweist (wie in der gezeigten Analyse bei Vaxzevria der Fall). <u>Mögliches Risikosignal bei (Autoimmun-)hepatitis</u> Das Paul-Ehrlich-Institut wertet kontinuierlich Verdachtsfallmeldungen zu COVID-19-Impfstoffen aus und beschäftigt sich mit dabei detektierten Risikosignalen, die genauerer Analyse bedürfen. In diesem Zusammenhang wird beispielhaft auf die Autoimmunhepatitis hingewiesen, zu der in Deutschland sehr wenige, aber schwer verlaufende Fälle nach COVID-19-Impfung gemeldet wurden (Folie 10 der Präsentation in Anlage 5). Ein Kausalzusammenhang mit der Impfung wurde bisher nicht sicher festgestellt. Daten aus einer Fallstudie (Zin Tun et al.[19]), in der eine positive Reexposition einer Hepatitis im Zusammenhang mit einer unbeabsichtigten erneuten Impfung mit Spikevax beschrieben wurde, könnten möglicherweise auf einen Kausalzusammenhang hindeuten. Solchen Hinweisen wird seitens des Paul-Ehrlich-Instituts nachgegangen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass Impfstoffe eine tragende Säule der Gesundheitsvorsorge darstellen. Dies gilt insbesondere auch für COVID-19-Impfstoffe, die vor schweren und z.T. tödlichen Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion schützen. So wie jedes Arzneimittel haben auch COVID-19-Impfstoffe Nebenwirkungen, wovon die meisten mild und vorübergehend sind; schwerwiegende Nebenwirkungen sind sehr selten. Jedes Signal hierfür wird vom Paul-Ehrlich-Institut gründlich untersucht und im Kontext mit dem Nutzen der Impfung bewertet.
TOP 7 Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und –Therapeutika am PEI (ZEPAI)	
Anlage 6 Präsentation	Frau Professorin Bekeredjian-Ding stellt in ihrer Präsentation das neu am PEI eingerichtete Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und –Therapeutika (ZEPAI) vor, dessen kommissarische Leitung sie übernommen hat.

[16] https://www.mdpi.com/2077-0383/10/8/1599
[17] https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104840?articleTools=true
[18] https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abl8213
[19] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821020936?via%3Dihub

Eine Reihe von Faktoren in der heutigen Welt begünstigen die Entstehung und Ausbreitung von Pandemien. Dazu gehören die Globalisierung, die Urbanisierung, der Klimawandel sowie vermehrte Mensch-Tier-Kontakte, die die Entstehung, Ausbreitung und Übertragung von pandemischen Erregern befördern. Der Mangel bzw. die Abwanderung von medizinischem Fachpersonal aus ärmeren Weltregionen, in denen epidemische Lagen mit Pandemiepotenzial mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten, verhindern die wirksame Bekämpfung der Ausbreitung dieser Epidemien an der Wurzel und erhöhen das Risiko der Entstehung einer pandemischen Lage.

Impfstoffe gehören zu den wirksamsten Instrumenten im Kampf gegen die Ausbreitung von Erregern. Therapeutika können in der Frühphase der Pandemie schwere Verläufe einer pandemischen Infektionskrankheit verhindern oder mildern.

Die Erfahrungen aus der COVID-19-Pandemie haben gezeigt, dass Pandemiebereitschaft und -bewältigung ein koordiniertes und strategisches Vorgehen erforderlich machen. Komplexe Prozesse müssen von Anfang an überwacht, gesteuert und in der Umsetzung proaktiv begleitet werden.

Um für zukünftige Pandemien bestmöglich gerüstet zu sein, hat das BMG nach Vorschlag des PEI erreicht, dass beim Paul-Ehrlich-Institut das Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und -Therapeutika – kurz ZEPAI – errichtet wurde. Prof. Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding wurde zur kommissarischen Leiterin ernannt. Die stellvertretende Leitung des ZEPAI obliegt Dr. Joachim Bug, Leiter des Teilbereichs Herstellung. Um für zukünftige Pandemien personell, fachlich und technisch gerüstet und handlungsfähig zu sein, baut das ZEPAI derzeit einen interdisziplinären Pool von Expertinnen und Experten auf, der das gesamte Spektrum der pandemierelevanten Aktivitäten abdecken soll, von der Arzneimittelherstellung und der Logistik, über Infektiologie, Recht und Kommunikation bis hin zur öffentlichen Gesundheitsfürsorge.

Das ZEPAI verfolgt die Vision, Pandemieschäden zukünftig drastisch zu begrenzen, indem die Rahmenbedingungen für die Bereitstellung von Pandemie-Impfstoffen innerhalb von 3-6 Monaten geschaffen werden. Dies soll zum einen durch die Schaffung und Bereitstellung von Infrastruktur zur Sicherstellung der schnellen Impfstoffentwicklung, -produktion und -verteilung in der laufenden sowie im Falle einer erneuten Pandemie erreicht werden. Zum anderen leistet das ZEPAI in der Pandemie Unterstützung bei allen Aspekten der Impfstoffentwicklung und -herstellung und sorgt für die Bereitstellung von geeigneten Lagerkapazitäten und die Etablierung von stabilen Verteilungswegen.

Dabei fokussiert sich die Arbeit des ZEPAI auf vier zentrale Handlungsfelder im Zusammenhang mit Pandemie-Impfstoffen und –Therapeutika:

- Herstellung und Lagerung,
- Monitoring und Steuerung,
- Netzwerkbildung sowie
- Aufbau und Vorhaltung von Expertise.

Diese Handlungsfelder bilden Grundlage für die Struktur des ZEPAI, die derzeit etabliert wird. Aktuell ist eine Struktur vorgesehen, die auf den drei Säulen Beschaffung und Distribution, Herstellung sowie Innovation beruht.

<u>Herstellung und Lagerung</u>

Der Aufbau von Herstellungs- und Lagerkapazitäten für Impfstoffe und Therapeutika in Deutschland soll durch das ZEPAI begleitet und mittels Pandemiebereitschaftsverträgen

	für Impfstoffe mit der Industrie verwaltet und gemanagt werden. Um eine schnelle Bereitstellung von Pandemie-Impfstoffen zu gewährleisten wird ZEPAI Strukturen aufbauen, die im Gesundheitskrisenfall eine effiziente Beschaffung und Distribution ermöglichen. <u>Monitoring und Steuerung</u> Dazu gehört der Aufbau von digitalen Datenerfassungs- und Monitoringstrukturen, die die Steuerung und Optimierung der Planung und Logistik erlauben. Weiterhin stellt ZEPAI sicher, dass die nationale Impfstoffvorsorge im Einklang mit der Europäischen Impfstoff- und Therapeutika-Strategie steht. <u>Netzwerkbildung</u> ZEPAI wird strategische Kooperationen mit pandemierelevanten öffentlichen Institutionen sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene anstreben, sowie zuverlässige Kommunikationswege mit nationalen und internationalen Akteuren sicherstellen. Eine Auflistung einiger wichtiger nationaler und internationaler Institutionen in diesem Zusammenhang ist auf Folie 10 der Anlage 6 zu finden. <u>Aufbau und Vorhaltung von Expertise</u> Zur Bewältigung der Aufgaben des ZEPAI ist der Aufbau eines interdisziplinären Expertenpools notwendig, der das gesamte Spektrum aller pandemierelevanten Fachgebiete abdeckt (eine Auflistung der notwendigen Expertisen/Berufsfelder ist in Folie 12 der Anlage 6 dargestellt). Dabei wird angestrebt, dass die Expertinnen möglichst in der Lage sind, mehrere Felder abzudecken, damit sie im Bedarfsfall flexibel eingesetzt werden können. Das ZEPAI ist zunächst als ein auf fünf Jahre befristetes Großprojekt angelegt. Eine Verstetigung wird seitens PEI und BMG angestrebt.
TOP 8 Antikörperbildung nach Impfung mit unterschiedlichen mRNA-Impfstoff (-kandidaten) und nach COVID-19-Infektion	
Anlage 7 Präsentation	Herr Professor Hildt stellt in seiner Präsentation drei Arbeiten aus dem PEI zum Thema Antikörperbildung nach Impfung und COVID-19-Infektion vor: • Vergleich von Alternativmethoden zum Goldstandard PRNT ("plaque reduction neutralization test") • Vergleich der Antikörperantwort von Geimpften (CureVac-Vakzine (CvnCoV)) oder Comirnaty) und von Rekonvaleszenten • Vergleich der Immunantwort nach Comirnaty-Impfung gegenüber Infektion im Hinblick auf Erkennung sequenzieller Epitope durch die Antikörper: Deutlicher Unterschied erkennbar, z.T. bei Rekonvaleszenten-Seren Identifikation von Epitopen in Bereichen des Spikeproteins, die im stabilisierten Spikeprotein des Impfstoffs maskiert sind. Implikationen für die Breite der Immunantwort und die Entwicklung der Immunantwort über die Zeit möglich. <u>Vergleich von Alternativmethoden zum Goldstandard PRNT ("plaque reduction neutralization test")</u>

	In einer Originalarbeit von Herrlein et al. [20] wurden verschiedene Methoden zur Charakterisierung der humoralen SARS-CoV-2-Spikeprotein-spezifischen Antwort im Vergleich zum Goldstandard (Plaque-Reduktionsneutralisationstest (PRNT)) analysiert (Folien 2-4 der Präsentation in Anlage 7). Im PRNT wird die Neutralisationsaktivität von Seren unter Verwendung von infektiösem Virus quantifiziert. Die in der Arbeit untersuchten Methoden umfassten einen Neutralisationstest mit pseudotypisierten Partikeln, ELISA-Tests für Spikeprotein-spezifisches IgG und IgM, SPR („surface-plasmon resonance")-basierte Messung der Bindungsaffinität der Antikörper im Serum sowie einen Test zum Einfluss der Antikörper auf die Synzytienbildung (syncytia formation assay) zwischen Spikeprotein-positiven und ACE2-positiven Zellen. In den Analysen zeigten Rekonvaleszentenseren von Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) im PRNT ein heterogenes Muster, das sich im IgG-ELISA in ähnlicher Weise widerspiegelte. Bei Seren von Rekonvaleszenten ohne ARDS wurde das Muster aus dem PRNT nicht komplett im IgG-ELISA abgebildet, möglicherweise begründet in einer Neutralisationsaktivität durch andere Isotypen (z.B. IgA), die im IgG-ELISA nicht erfasst wurden. Zusammenfassend gab es eine gute Korrelation zum Goldstandard-Assay bei weniger komplex zusammengesetzten Seren, während für komplexere Seren (z.B. mit hohem spezifischen IgA oder IgM Gehalt) die Korrelation zum PRNT weniger gut war. <u>Vergleich der Antikörperantwort von Geimpften (CureVac-Vakzine (CVnCoV)) oder Comirnaty) und COVID-19-Rekonvaleszenten</u> Eine weitere Originalarbeit von Hein et al.[21] beschäftigt sich mit dem Vergleich der humoralen Antwort von Geimpften (CureVac-Vakzine (CVnCoV) oder Comirnaty) und Rekonvaleszenten (Folien 5-11 der Präsentation in Anlage 7). Der Unterschied zwischen Comirnaty und CvnCoV liegt in der Art verwendeten mRNA (unmodifziert bei Curevac), was in einer geringeren Dosis aufgrund von erhöhter Reaktogenität resultiert. Im IgG-ELISA mit verschiedenen Spikeproteinvarianten zeigten die Seren der mit CVnCoV geimpften Personen deutlich weniger bindende Antikörper an die jeweilige Spikevariante im Vergleich zu Seren von mit Comirnaty geimpften Personen und COVID-19-Rekonvaleszenten (Folie 6 der Präsentation in Anlage 7). Ein ähnliches Bild zeigte sich im PRNT (Folie 7 der Präsentation in Anlage 7). Die Analyse der Bindungsaffinität mittels SPR ergab, dass durch Impfung mit Comirnaty eine höherer Titer Antikörper, die langlebige Antigen-Antikörper-Komplexe bilden, induziert wird, als durch Impfung mit CVnCoV oder auch Infektion mit SARS-CoV-2 (Folie 8 der Präsentation in Anlage 7). Dieser Sachverhalt spiegelte sich in Tests zur Bindung an den Rezeptor ACE2 wider, in denen Seren von Rekonvaleszenten die Bindung an den Rezeptor teilweise unterbinden konnten, Seren von mit Comirnaty geimpften Personen deutlich besser und Seren von mit CVnCoV keine Inhibition der Bindung zeigten (Folie 10 der Präsentation in Anlage 7). Zusammenfassend ist festzustellen, dass nach CvnCoV-Impfung weniger bindende/neutralisierende Antikörper nachweisbar sind, die sich hinsichtlich SARS-CoV-2-Varianten unterscheiden, sowie die Antigen-Antikörper-Komplexe nach Comirnaty-Impfung stabiler sind und eine höhere Affinität zeigen. Diese Unterschiede könnten möglicherweise ein Grund für die unterschiedlich beschriebene Wirksamkeit der beiden Impfstoffe sein (Folie 11 der Präsentation in Anlage 7).

[20] https://www.mdpi.com/1999-4915/14/2/410

[21] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15189

	<u>Vergleich der Immunantwort nach Comirnaty-Impfung gegenüber Infektion im Hinblick auf Erkennung sequenzieller Epitope durch die Antikörper</u> In der dritten vorgestellten Publikation wurden Seren von COVID-19-Rekonvaleszenten und Personen, die mit Comirnaty geimpft wurden, hinsichtlich der Erkennung sequenzieller Epitope auf dem Spikeprotein verglichen (Folien 13-14 der Präsentation in Anlage 7, Hein et al.[22]). Dabei ist zu beachten, dass das Immunogen (Spikeprotein) sich in beiden Personengruppen unterscheidet (Comirnaty: stabilisiert in Präfusionskonformation, Rekonvaleszent: Virus-Spikeprotein ohne Konformationsstabilisierung). In Bezug auf die Erkennung sequenzieller Epitope konnte ein deutlicher Unterschied zwischen Seren von Geimpften und Rekonvaleszenten festgestellt werden: Bei Rekonvaleszenten konnten 26 Epitope identifiziert werden, die von Antikörpern erkannt werden, von denen kein Epitop bei Geimpften zu finden war. Sechs dieser Epitope sind aufgrund der Präfusionskonformation des Spikeproteins im Impfstoff nicht für Antikörperbindung zugänglich. Daraus ergeben sich möglicherweise Implikationen für die Breite der Immunantwort nach Impfung im Zeitverlauf.
TOP 9 Abschlussdiskussion	
	Herr Professor Hengel bedankt sich bei allen Teilnehmenden, Vortragenden und für die interessanten Diskussionsbeiträge. Herr Professor Schmidt schließt sich an und kündigt an, dass es in der ersten Hälfte des Jahres 2022 ein weiteres Treffen dieses Beirates geben wird, dessen Laufzeit aufgrund der Pandemie verlängert wurde. Herr Professor Cichutek dankt ebenfalls Allen für die konstruktiven Diskussionen und drückt seine Hoffnung aus, dass in Zukunft mit dem neuen Gesundheitsminister die Forschung und der Gemeinsame Wissenschaftliche Beirat wieder mehr in den Fokus rücken. Durch die Pandemie ist das Augenmerk sowohl auf die regulatorischen, als auch die wissenschaftlichen Aufgaben des PEI gelenkt worden und dies trägt hoffentlich zur Stabilisierung der Systeme bei. Er dankt dem Wissenschaftlichen Beirat für die Unterstützung. Er ergänzt, dass die Pandemie eindrücklich gezeigt hat, dass Deutschland im Arzneimittelbereich mit zwei separaten und auf bestimmte Arzneimittelprodukte fokussierten Bundesinstituten – BfArM und PEI – sowie dem auf Hygienemaßnahmen und Epidemiologie fokussierten RKI ausgezeichnet aufgestellt ist. Deutschland ist hier nicht nur in der EU, sondern auch weltweit, kompetitiv weit vorne. Dieser Weg sollte gemeinsam weiter beschritten werden.

Hartmut Hengel

Freiburg, den 26.06.2022 Prof. Dr. H. Hengel

[22] https://www.mdpi.com/2076-393X/9/12/1419