

NVX-CoV2373 (Nuvaxovid™): erster rekombinanter proteinbasierter Impfstoff gegen SARS-CoV-2 in der EU zugelassen [CME]

Zusammenfassung

Zusammenfassung: Im Rahmen einer bedingten Zulassung steht NVX-CoV2373 des US-amerikanischen Biotech-Unternehmens Novavax nun in der Europäischen Union (EU) als fünfter, aber erster proteinbasierter Impfstoff gegen SARS-CoV-2 für >18-Jährige zur Verfügung. Proteinbasierte Impfstoffe sind bei Grippe-Vakzinen bereits erprobt und gelten als sicher. Sie enthalten hoch aufgereinigte virale Proteine – bei diesem Impfstoff rekombinant hergestelltes, komplettes Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 als Nanopartikel – und sind frei von Viren oder genetischem Material. In Kombination mit dem Adjuvans Matrix-M führten 2 Injektionen zu je 0,5 ml mit 5 µg im Abstand von 21 Tagen zu einer robusten Immunantwort, gemessen an der Induktion neutralisierender Antikörper und spezifischer T-Zell-Immunität.

NVX-CoV2373 schützte komplett vor schweren COVID-19-Verläufen in vielen Bevölkerungsgruppen. Zum Studienzeitpunkt war allerdings noch die B.1.1.7 (Alpha)-Variante vorherrschend. Aussagen zur relativen Wirksamkeit bei anderen „variants of concern“ (VOCs), wie beispielsweise Omikron, lassen sich daraus nicht ableiten. In einer kleineren Studie in Südafrika, der damaligen Hochburg der B.1.351 (Beta)-Variante, wurde eine relative Wirksamkeit von 51% ermittelt. Zur Anwendung bei Schwangeren, Stillenden, Kindern und Jugendlichen existieren bisher keine oder nur wenige Daten. Der volle Impfschutz beginnt 7 Tage nach der 2. Impfung, lag aber bereits 14 Tage nach der 1. Dosis bei 83%. Die Dauer des Schutzes ist noch unklar.

Gepoolte Daten von insgesamt ca. 50.000 Probanden zeigen eine ähnliche Reaktogenität wie bei genbasierten Impfstoffen. Bei 75% der Geimpften ist mit lokalen Reaktionen zu rechnen; systemische Nebenwirkungen (NW) waren bei Jüngeren häufiger, dauerten aber nicht länger als einen Tag; sie waren nach der 2. Injektion häufiger als nach der 1. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit sind valide Aussagen zu selten auftretenden, schweren NW derzeit noch nicht möglich. Bisher gibt es keine besorgniserregenden Signale.

Der Impfstoff hat durch die Lagerungsmöglichkeit bei 2-8°C logistische Vorteile gegenüber den genbasierten Impfstoffen. Ein proteinbasierter Impfstoff kann mit seiner bewährten Herstellung und seinem bisher bekannten Sicherheitsprofil eine Alternative sein – nicht nur für Impfskeptiker, sondern auch im Hinblick auf wiederholte Booster-Impfungen sowie für Menschen mit Unverträglichkeiten gegenüber genbasierten Impfstoffen.

Bis Ende Dezember 2021 wurden weltweit etwa 5,4 Mio. Tote im Zusammenhang mit der COVID-19 registriert bei über 280 Mio. bestätigten Erkrankungen ^[1]. Seit einem Jahr breiten sich zunehmend VOCs des in Wuhan, China, zuerst entdeckten SARS-CoV-2-Wildtyps aus: die britische B.1.1.7 Variante (Alpha), die zuerst in Südafrika nachgewiesene B.1.351-Variante (Beta) und die in Brasilien entdeckte P.1-Variante (Gamma). Sie werden leichter übertragen und sprechen teilweise weniger gut auf bisherige Impfstoffe an ^{[2] [3] [4]}. Die Delta-Variante (B.1.617.2) wurde erstmals in Indien nachgewiesen und dominierte in kurzer Zeit das Infektionsgeschehen in vielen Ländern, auch in Deutschland. Jetzt breitet sich rasch die Omikron-Variante B.1.1.529 weltweit aus.

Im Gegensatz zu genbasierten Impfstoffen (mRNA- bzw. Vektor-Impfstoffen) werden bei proteinbasierten Impfstoffen die Antigene komplett außerhalb des menschlichen Körpers in Zellkulturen rekombinant produziert (vgl. ^[5]). Diese Technik hat sich bei den herkömmlichen Grippeimpfstoffen seit vielen Jahren bewährt. Ein proteinbasierter Impfstoff hat gegenüber mRNA- und Vektor-Impfstoffen den theoretischen Vorteil, dass er kein Restmaterial (Polyethylenglykol, Lipide, Viren etc.) in den Wirtszellen hinterlässt, was potenziell, besonders bei wiederholten Injektionen (Boostern), zu längerfristigen Nebenwirkungen führen könnte. NVX-CoV2373 enthält Polysorbat 80, einen Hilfsstoff mit emulgierenden Eigenschaften.

NVX-CoV2373 (NuvaxovidTM = NVX): *Zulassung:* Das „Committee for Medicinal Products for Human Use“ (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat am 20.12.2021 den 5. Impfstoff gegen SARS-CoV-2 für Menschen ab 18 Jahren in der EU zur Anwendung empfohlen ^[6]: den für diese Indikation 1. proteinbasierten Impfstoff NVX-CoV2373 (NVX) des US-amerikanischen Herstellers Novavax unter dem EU-Handelsnamen NuvaxovidTM. Dieser wurde seit März 2021 in einem Rolling-Review-Verfahren der EMA für eine bedingte Zulassung geprüft und jetzt in die WHO-Liste der Notfallzulassungen aufgenommen ^[7]. NVX wird in Kooperation mit dem weltweit größten Impfstoff-Produzenten, dem Serum Institute of India Pvt. Ltd., hergestellt und unter dem Namen CovovaxTM vertrieben ^[8]. Dieser hat am 17. Dezember 2021 die Notfallzulassung der WHO erhalten und wird zuerst in Indonesien und den Philippinen angewendet, die NVX bereits im November zugelassen haben. Indien hat am 28.12.2021 zugestimmt; weitere Länder werden folgen. Der Hersteller bereitet den Antrag auf eine Notfallzulassung (Emergency Use Authorization = EUA) bei der US-amerikanischen Food & Drug Administration (FDA) vor. NuvaxovidTM und CovovaxTM basieren auf derselben rekombinanten Proteintechnologie von Novavax mit identischen präklinischen, klinischen und chemischen Herstellungs- und Kontrollregularien.

Beschreibung (vgl. ^[9]): Die NuvaxovidTM-Mehrfachdosis-Durchstechflasche enthält 5 ml gebrauchsfertigen Impfstoff für 10 Einzeldosen von je 0,5 ml. Jede Impfdosis enthält 5 µg des rekombinanten Nanopartikel-Spike-Glykoproteins vom SARS-CoV-2-Wildtyp in voller Länge, kombiniert mit 50 µg Matrix-M-Adjuvans ^[10], einem Extrakt von Saponinen aus dem chilenischen Seifenrindenbaum Quillaja saponaria Molina (pro Impfdosis 42,5 µg Fraktion-A und 7,5 µg Fraktion-C). Im Tiermodell hatte das neuartige Adjuvans bei Impfungen zu einer verstärkten zellulären und humoralen Immunantwort geführt ^[11]. Die Sicherheit von Matrix-M war bereits im Zusammenhang mit Impfstoffen u.a. gegen Ebola, Malaria, Respiratory Syncytial Virus (RSV) und Herpes simplex Virus

(HSV) am Menschen erprobt worden^[12].

Die Herstellung des Spike-Glykoproteins erfolgt rekombinant in Insektenzellen^[13]. Diese exprimieren das Spike-Protein auf ihrer Oberfläche; von dort kann es extrahiert und gereinigt werden. Durch spontane Zusammenlagerung und Vernetzung dieser rekombinant hergestellten Spike-Proteine entstehen Nanopartikel.

Der Impfstoff wird i.m., bevorzugt in den Deltamuskel des Oberarms, injiziert und darf nicht geschüttelt oder mit anderen Substanzen gemischt werden. Wie die meisten bisherigen Impfstoffe werden 2 Impfdosen von je 0,5 ml mit 5 µg im Abstand von 21 Tagen verabreicht. Die Impfsreihe soll mit dem gleichen Produkt abgeschlossen werden. Für die Anwendung bei Schwangeren, Stillenden, Kindern und Jugendlichen sowie Impfsequenzen mit anderen SARS-CoV-2-Impfstoffen bzw. Kombinationen mit Impfungen gegen andere Krankheiten existieren keine oder wenige Daten. Eine Dosisanpassung bei > 65-Jährigen ist nicht erforderlich. Für immunsupprimierte Personen liegen noch wenige Daten vor, die aber bereits darauf hinweisen, dass der Impfstoff bei ihnen weniger wirksam ist. Der volle Impfschutz beginnt 7 Tage nach der 2. Impfung. Die Dauer des Schutzes ist noch unklar.

Der Impfstoff muss lichtgeschützt im Kühlschrank gelagert werden und ist bei 2-8°C 9 Monate haltbar. Er darf nicht tiefgefroren werden. Bei Raumtemperatur bis 25°C ist er 12 Std. haltbar. Die Durchstechflasche darf nach der 1. Entnahme 6 Std. lang verwendet werden.

Kontraindikationen sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Impfstoff und die verwendeten Hilfsstoffe, z.B. Polysorbat 80. Für anaphylaktische Reaktionen müssen in Praxen und Impfzentren entsprechende Therapie-Maßnahmen gewährleistet sein (vgl.^[14]). Jede geimpfte Person sollte nach der Injektion 15 Min. überwacht werden. Personen mit akuten fieberhaften Infektionen sollen nicht geimpft werden, während leichte Infekte kein Hindernis darstellen sollen.

Studienübersicht: Der Zulassung von NVX gingen insgesamt 11 Studien in 7 Ländern voraus^[15]: 2 Phase-I-Studien, 6 Phase-II-Studien und 3 zulassungsrelevante Phase-III-Studien, von denen 2 im N. Engl. J. Med. veröffentlicht sind. Eine Zusammenfassung der Phase-I/II-Studien zur Immunogenität (plazebokontrolliert, Beobachter-verblindet) wurde am 2. September 2020 veröffentlicht.^[16]

Im August 2020 startete eine Phase-IIb-Studie in Südafrika mit > 4.000 Teilnehmern^[17], im September die britische Phase-III-^[18] mit 14.039 Teilnehmern und im Dezember 2020 die Phase-III-PREVENT-19-Studie (19) in den Vereinigten Staaten und Mexiko mit 29.582 Teilnehmern, jede multizentrisch, randomisiert, plazebokontrolliert und Beobachter-verblindet. Seit Februar 2021 läuft eine Studie in Indien, die Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren einschließt^[19], ebenso in den USA die Erweiterung der Zulassungsstudie mit > 12-Jährigen^[20].

In den Studien wurden Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Impfdosen im Abstand von 21 Tagen mit Plazebo (Kochsalzlösung) verglichen. Die Teilnehmer hatten nachweislich keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht und einen negativen "polymerase-chain-reaction" (PCR)-Test bei Einschluss. Für Zwischenanalysen zur Sicherheit von NVX wurden alle Teilnehmer der Studien berücksichtigt, die wenigstens eine der erforderlichen 2 Dosen des Impfstoffs oder Plazebos i.m. erhalten hatten und

über 30 Minuten nachbeobachtet waren. In die jeweilige Per-Protocol-Effektivitäts-Analyse (PP-EFF) für den primären Wirksamkeitsendpunkt^[20] gingen nur Probanden ein ohne Hinweis für eine Infektion mit SARS-CoV-2 innerhalb von 7 Tagen nach der 2. Impfung und ohne Verletzung des jeweiligen Studienprotokolls. Alle Probanden werden weiterhin noch mindestens bis zum Ablauf eines Jahres, in der amerikanischen 2019nCoV-301-Studie 2 Jahre nach der 2. Dosis, hinsichtlich schwerwiegender und seltener Nebenwirkungen nachverfolgt. Die Studien wurden aus öffentlichen Mitteln mit Unterstützung von Novavax finanziert.

Sicherheit: Das Sicherheitsprofil von NVX wurde aus gepoolten Daten zu Impfreaktionen (Reaktogenität) von 5 laufenden Studien in Südafrika, Vereinigtem Königreich, Australien, USA und Mexiko erstellt^(^[9], ^[16] ^[17] ^[18]). Zur Optimierung der Nachverfolgung von Geimpften war bei kalkulierte höherem Risiko für unerwünschte Ereignisse ein elektronisches Tagebuch eingesetzt worden. Zum Zeitpunkt der Analyse waren fast 50.000 Teilnehmer(innen) im Alter von 18-95 Jahren (im Median 48,5 Jahre) gepoolt eingeschlossen, die mindestens eine Dosis NVX (n = 30.058) oder Plazebo (n = 19.892) erhalten hatten mit einer Nachbeobachtung seit der 2. Dosis über 70 Tage (Median). Bei 66% waren mehr als 2 Monate vergangen. Die gepoolten Reaktogenitätsdaten schlossen 2 Phase-III-Studien^[18]^[20] mit 19.898 Verum-Geimpften (mindestens eine Dosis NVX) und 10.454 mit Plazebo ein. Folgende Häufigkeiten von NW wurden registriert: Druckempfindlichkeit (75%) oder Schmerzen an der Einstichstelle (62%), Müdigkeit (53%), Myalgie (51%), Kopfschmerz (50%), Schwäche (41%), Arthralgie (24%) Übelkeit und Brechreiz (15%; s. Tab. 1).

Die NW waren in der Regel mild bis moderat; Lokale Reaktionen dauerten im Median bis zu 2 Tage, systemische NW meist nicht länger als einen Tag. Jüngere Menschen waren häufiger, > 65-Jährige seltener betroffen, was vermutlich auf die altersbedingte Abnahme der Immunkompetenz zurückzuführen ist. NW waren am häufigsten nach der 2. Dosis. Systemische NW \geq Grad 3 (schwer bis lebensbedrohlich) hatten 12,1% der Geimpften vs. 2,1% bei Plazebo^[20]; sie waren insgesamt seltener als bei genbasierten Impfstoffen^[21]. Bisher gab es bei NVX keine Meldungen zu schwerwiegenden NW wie Guillain-Barré-Syndrom oder Thrombosen/Thrombozytopenien oder Anaphylaxie. In der britischen Studie war am Tag 3 nach der 2. Impfung eine Myokarditis aufgetreten, die nach 2 Tagen bereits abgeklungen war. In jedem Kollektiv der britischen Studie war ein Todesfall bei schwerem COVID-19-Verlauf aufgetreten, wobei der mit NVX-CoV2373 Geimpfte bereits 7 Tage nach der 1. Dosis – zählt also nicht beim primären Studienendpunkt – Krankheitssymptome entwickelt hatte und 15 Tage nach der Impfung starb. Bei den als schwer eingestuften Nebenwirkungen zeigte sich mit jeweils 0,5% in beiden Gruppen kein Unterschied.

In einer kleinen Subgruppe der britischen Phase-III-Studie (2019nCoV-302 sub-study) wurde zeitgleich mit der ersten Dosis NVX am kontralateralen Arm gegen die saisonale Grippe geimpft (n = 217) im Vergleich zu Plazebo (n = 214). Lokale und systemische NW waren bei der Simultanimpfung häufiger als nach der 1. Einzeldosis NVX in der Hauptstudie^[9].

Einfluss auf die Fortpflanzung (vgl. ^[9]): Studien an weiblichen Ratten mit der 200-fachen humanen i.m. Dosis von SARS-CoV-2-rS-Protein und der 40-fachen Dosis von Matrix-M zeigten keine negativen Einflüsse auf Befruchtung, Schwangerschaft, Stillzeit und postnatale Phase. Studien zur mutagenen

Wirkung von Matrix-M waren negativ. Eine Karzinogenität ist nicht zu erwarten. Der Hersteller ist verpflichtet, monatliche Berichte und nach 6 Monaten einen erneuten Sicherheitsreport bei der EMA vorzulegen.

Klinische Wirksamkeit: Maßgeblich sind 3 Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit, die in ihren Einschlusskriterien im Wesentlichen übereinstimmen: Teilnehmer(innen) > 18 Jahre, gesund oder mit stabil behandelten Komorbiditäten, keine Schwangerschaft, keine Immunsuppression durch Chemotherapie oder Autoimmunerkrankung, HIV-negativ oder HIV-positiv mit stabiler antiretroviraler Therapie (Viruslast < 1000 Kopien/ml) und ohne opportunistische Infektion, auch stabile Hepatitis B/C. Die Einteilung einer symptomatischen SARS-CoV-2-Infektion in leichte, mittelschwere oder schwere COVID-19 für den primären Studienendpunkt erfolgte nach den Kriterien der FDA^[22].

Die amerikanische Phase-III-Studie PREVENT-19 (2019nCoV-301; ^[20]): Zwischen Ende Dezember 2020 und Ende Februar 2021 wurden 29.582 Erwachsene verschiedener Bevölkerungsgruppen an 113 Zentren in den USA und 6 in Mexiko eingeschlossen. Zwei Drittel erhielten NVX, ein Drittel Plazebo. Die Nachbeobachtung soll noch bis 2 Jahre nach der 2. Dosis fortgesetzt werden. 25.452 Probanden gingen in die PP-EFF ein, Alter 18-95 Jahre; 17.312 erhielten 2 Dosen NVX, 8.140 Plazebo.

Ergebnisse: Das mediane Alter im NVX-Kollektiv war 47 Jahre, nur 12% waren > 65 Jahre; 94% waren US-Amerikaner, 6% Mexikaner. 76% waren weiß, 11% schwarz, 6% indianischen Ursprungs, 22% spanischer oder lateinamerikanischer Herkunft, 4% Asiaten. 48% waren Frauen. 95% der Teilnehmer(innen) hatten ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe durch Komorbiditäten oder Lebensumstände, wie Übergewicht (Body-Mass-Index: BMI \geq 30 kg/m²), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen oder HIV-Infektion; 52% hatten ein kalkuliertes Risiko für einen schweren Verlauf, wobei ein Alter > 65 Jahre bereits als eigenständiger Risikofaktor gilt.

In die PP-EFF gingen 25.452 Zweifach-Geimpfte zur Evaluation der relativen Wirksamkeit ein (17.312 NVX, 8.140 Plazebo). Diese waren im Median über etwa 3 Monate nachverfolgt. Unter den NVX-Geimpften traten 14 bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen auf, unter Plazebo 63, entsprechend einer Inzidenz von 3,3 pro 1.000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall = CI: 1,6-6,9) resp. 34,0 (CI: 20,7-55,9). Hieraus ergibt sich eine relative Wirksamkeit der Impfung mit NVX von 90,4% (CI: 82,9-94,6; p < 0,001) ab 7 Tage nach der 2. Dosis. Im Gesamtkollektiv, einschließlich der Einmal-Geimpften, ergab sich eine relative Wirksamkeit von 89,3% (CI: 81,6-93,8).

Der COVID-19-Verlauf war bei den NVX-Geimpften mild, obwohl 52% ein kalkuliertes Risiko für einen schweren Verlauf hatten; NVX konnte schwere Verläufe in diesem Kollektiv komplett verhindern. Unter Plazebo gab es 10 moderate und 4 schwere Erkrankungen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs war auch in den Hochrisikogruppen für schwere Verläufe bzw. bei Teilnehmern mit sehr hohem Infektionsrisiko mit 91,0% sehr gut (CI: 83,6-95,0). Subgruppenanalysen zeigten keine Unterschiede in Abhängigkeit von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Art und Zahl COVID-19-assoziiierter Risikokonstellationen. Nur bei Probanden spanischer oder lateinamerikanischer Herkunft war die relative Wirksamkeit mit 67% niedriger, ohne dass es bisher dafür eine Erklärung gibt. Die relative Wirksamkeit gegenüber allen Virusvarianten betrug 92,6% (CI: 83,6-96,7), gegenüber der

vorherrschenden B.1.1.7-Alpha-Variante 93,6%. Aussagen zu jüngeren Varianten bzw. Omikron lassen sich daraus nicht ableiten.

Die britische Phase-III-Studie 2019nCoV-302 ^[18]: Von Ende September bis Ende November 2020 wurden an 33 Zentren im Vereinigten Königreich Teilnehmer(innen) im Alter von 18-84 Jahren eingeschlossen und 1:1 randomisiert in 2 Dosen NVX oder Plazebo mit einer Nachbeobachtung median bis 28 Tage nach der 2. Impfdosis.

Ergebnisse: 15.139 Probanden erhielten mindestens eine Injektion NVX oder Plazebo. 14.039 Teilnehmer(innen) mit 2 Impfdosen gingen in die PP-EFF ein: 7.020 mit NVX und 7.019 mit Plazebo. 28% der Probanden waren ≥ 65 Jahre, medianes Alter 56 Jahre; 49% waren Frauen. 45% hatten mindestens eine Komorbidität mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf nach den Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention ^[23], wie chronische Atemwegs- oder Herzerkrankung, renale, neurologische oder hepatische Erkrankungen sowie Immunsuppression.

Aus den insgesamt 10 Erkrankungen im Verum-Kollektiv und 96 in der Plazebo-Gruppe errechnet sich eine Inzidenzrate von 6,53 pro 1.000 Teilnehmer(innen) pro Jahr im Vergleich zu 63,43 unter Plazebo; dies entspricht einer relativen Wirksamkeit des NVX-Impfstoffs von 89,7% (CI: 80,2-94,6). Von den 10 vollständig mit NVX Geimpften, die an COVID-19 erkrankten, musste niemand stationär behandelt werden. Fünf Erkrankte in der Plazebo-Gruppe erfüllten dagegen die Kriterien eines schweren Verlaufs.

In einer Post-hoc-Analyse wurde eine relative Wirksamkeit gegen die britische B.1.1.7-Variante (Alpha) ermittelt von 86,3% (CI: 71,3-93,5) und gegen die non-B.1.1.7-Varianten von 96,4% (CI: 73,8-99,5). Die Wirksamkeit ist also ähnlich wie bei den beiden mRNA-Impfstoffen gegenüber den non-B.1.1.7-Varianten und besser als bei den Vektor-Impfstoffen ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria, AstraZeneca) und Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson; Janssen Biotech Inc.; ^[21], ^[24]). Für die Wirksamkeit von NVX gegen die B.1.351-Variante (Beta-Variante, Südafrika) hatte sich in der kleineren südafrikanischen Studie (2019nCoV-501) aber nur 51,0% ergeben (17), und Omikron war noch nicht bekannt.

Bei den ≥ 65 -Jährigen (28% des Kollektivs) ergab sich nach 2 Impfdosen eine relative Wirksamkeit von 88,9% (CI: 12,8-98,6) und 14 Tage nach der 1. Dosis bereits von 83% (CI: 73,6-89,5). Die Teilnehmer(innen) waren fast ausschließlich weiß (94%), so dass Rückschlüsse auf andere ethnische Gruppen aus dieser Studie nicht möglich sind. Für 90% lagen Gensequenzierungen vor: 69% wurden als die seinerzeit vorherrschende Alpha-Variante identifiziert.

Die südafrikanische Phase-II-b-Studie 2019nCoV-501 (17): Von August bis November 2020 wurden in Südafrika über 6.000 Personen gescreent: 18-84 Jahre alt, 30% waren SARS-CoV-2-positiv und wurden primär ausgeschlossen. Eine Reevaluation erfolgte 7, 21 und 35 Tage nach Injektion und telefonisch nach 3, 6 und 12 Monaten. Bei durch SARS-COV-2 vermuteten Infektionen wurde in dieser wie auch in weiteren Studien das InFLUenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO[®]) Questionnaire für 10 Tage geführt ^[25]. Die Teilnehmer(innen) waren sehr jung, im Median 28 Jahre alt.

Ergebnisse: 1.408 Probanden gingen nach 2 Dosen NVX und 1.362 nach Plazebo in die PP-EFF ein. 40% waren Frauen, 91% Schwarz-Afrikaner oder -Amerikaner, 2% Weiße, 5,5% waren HIV-positiv. Bei 51 COVID-19-Fällen nach NVX (3,62%) und 96 unter Plazebo (7,05%) ergab sich eine relative Wirksamkeit von knapp 50% gegenüber der B.1.351 (Beta)-Variante, die damals vorherrschend in Südafrika war: B.1.351 wurde bei 25 von 27 Gensequenzierungen isoliert. Etwas besser war die Wirksamkeit in der Gruppe der HIV-negativen Teilnehmer(innen): 55,4% (35,9%-68,9%) relative Wirksamkeit gesamt und 51,0% (CI: -0,6 bis 76,2) gegenüber der Variante B.1.351.

Immunogenität^[16]: In Phase-I/II-Studien (plazebokontrolliert, Beobachter-verblindet) wurden 2 Dosen des Impfstoffs im Abstand von 21 Tagen und in 2 verschiedenen Dosierungen (5 µg oder 25 µg) mit oder ohne Matrix-M an 131 Probanden < 60 Jahre in Australien verabreicht. Primärer Endpunkt war die Höhe des spezifischen Immunglobulin G gegen das rekombinante Spike-Protein-Antigen im ELISA-Assay an Tag 0, 7, 21, 28 und 35. 83 Personen erhielten die Vakzine mit Adjuvans, 25 die Vakzine ohne und 23 Plazebo. Es wurden keine oder nur geringe und kurz andauernde unerwünschte Reaktionen festgestellt von ≤ 2 Tagen Dauer. Diese waren häufiger, wenn auch das Adjuvans gespritzt worden war. Matrix-M induzierte eine stärkere Immunantwort mit einer hohen spezifischen T-Zell-Immunität und Aktivierung von T1-Helferzellen: nach der 1. Dosis waren neutralisierende Antikörper 5fach, nach der 2. Dosis 100fach angestiegen.

In der kleinen Substudie zur simultanen Impfung gegen die saisonale Grippe^[9] war die Immunantwort auf die Grippeimpfung im Hämagglutinations-Hemmtest normal, aber die Antikörperbindungskapazität im Anti-Spike-IgG-Assay um 30% niedriger. Ob dies klinisch von Bedeutung ist, ist noch unklar.

Im Rückblick über ein Jahr auf die in der EU zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoffe haben sich bei einzelnen Impfstoffen sehr seltene NW gezeigt, die zu Bedenken bzw. Anwendungsbeschränkungen geführt haben, besonders bei den beiden Vektor-Impfstoffen (vgl. auch^[26]).

Hypersensitivitäts-Myokarditis, besonders bei Männern < 30 Jahren nach mRNA-Impfstoffen: höheres Risiko bei Spikevax[®] als bei Comirnaty[®]^[27].

- Vital bedrohliche thrombotische Komplikationen und Thrombozytopenie nach Impfungen mit Vaxzevria[®], vormals ChAdOx1 nCoV-19-Vakzine^[28].
- Bei wiederholter Anwendung von Vektorimpfstoffen nimmt die relative Wirksamkeit durch neutralisierende Antikörper gegen das Vektorvirus ab.
- Autoimmunphänomene bzw. Anschub von Autoimmunerkrankungen.
- Etwas höhere Reaktogenität bei Spikevax[®] als bei Comirnaty[®].
- Schwangere ab dem 2. Trimenon und Stillende werden derzeit nur mit mRNA-Impfstoffen geimpft, Personen < 30 Jahre und Kinder nur mit Comirnaty[®].

Für den neuen proteinbasierten Impfstoff Nuvaxovid[™] zeichnen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse aus klinischen Studien einige Vorteile ab:

- Lang erprobte Herstellungstechnologie analog zu Grippe-Impfstoffen.

- Ähnliche und akzeptable Reaktogenität wie bei Comirnaty®.
- Bislang keine schwerwiegenden NW in Zulassungsstudien.
- Bessere Lagerfähigkeit und Transportlogistik als bei mRNA-Impfstoffen.
- Kühlketten mit Minusgraden sind in tropischen Ländern schwer einzuhalten.
- Alternative für Menschen mit Bedenken gegenüber genbasierten Impfstoffen.

Novavax hat zugesagt, zum Ende 2021 ca. 150 Mio. Impfdosen pro Monat herstellen zu können; erste Lieferungen nach Europa werden für Januar 2022 erwartet. Offen ist, welcher der bisher zugelassenen Impfstoffe auf lange Sicht bei ausreichenden Kapazitäten weltweit favorisiert werden wird. Wissenschaftliche Vergleiche der Impfstoffe untereinander fehlen noch. Der nächste Kandidat mit ähnlicher Technologie, VLA2001 des französischen Unternehmens Valneva, steht bereits in den Startlöchern. Wie gut künftig die mit größerem Aufwand herzustellenden proteinbasierten Impfstoffe mit dem Tempo des Erscheinens neuer VOCs im Vergleich zu mRNA-Vakzinen Schritt halten werden, kann derzeit nicht beantwortet werden. Auch das Ergebnis der Anfang Januar 2022 bei der FDA beantragten „Emergency Use Authorization“ (EUA) bleibt abzuwarten ^[29].

Tabelle 1
Häufigste Nebenwirkungen nach der 1. und 2. Impfung mit NVX-CoV2373 bzw. Plazebo (nach 18) sowie aus gepoolten Daten (nach 18, 19)

Symptome	1. Dosis NVX	1. Dosis Plazebo	2. Dosis NVX	2. Dosis Plazebo	Pool 1./2.Dos.
Lokalreaktionen gesamt	57,6%	17,9%	79,6%	16,4%	k.A.
Spannungsgefühl	53,3%	ca. 14%*	76,4%	ca. 14%*	75%
Schmerz	29,3%	ca. 10%*	51,2%	ca. 10%*	62%
Systemische NW gesamt	45,7%	36,3%	64,0%	30,0%	k.A.
Kopfschmerz	24,5%	ca. 21%*	40,0%	ca. 18%*	50%
Myalgie	21,4%	ca. 14%*	40,3%	ca. 9%*	51%
Erschöpfung	19,4%	ca. 17%*	40,3%	ca. 14%*	53%

* = Werte aus grafischer Darstellung entnommen;
k.A. = keine Angabe

Tabelle 2
Reaktogenität (< 7 Tage) der fünf SARS-CoV-2-Impfstoffe im Vergleich

Symptome	NVX-CoV2373 proteinbasiert (18, 19)	BNT162b2 mRNA (29)	mRNA-1273 mRNA (21)	AZD1222 Vektor (30)	Ad26.COVS.2.S Vektor (31)
Lokale Reaktionen	Pooldaten	16-55/> 55 Jahre	18-65/≥ 65 Jahre	Pooldaten	
Spannungsgefühl	75%			64%	
Schmerz	62%	83%/71%	90%/83%	54%	49%
Systemische Nebenwirkungen					
Kopfschmerz	50%	42%/25%	63%/46%	53%	39%
Myalgie	51%	21%/14%	62%/47%	44%	33%
Erschöpfung	53%	47%/34%	68%/58%	53%	38%

Tabelle 3
Relative Wirksamkeit verschiedener SARS-CoV-2-Impfstoffe. Per-Protokoll-Effektivitäts-Analysen > 7 Tage nach kompletter Impfung

NVX-CoV2373 (19) proteinbasiert	NVX-CoV2373 (18) proteinbasiert	BNT161b2 (29) mRNA	mRNA-1273 (21) mRNA	AZD1222 (30) Vektor	Ad26.COVS.2.S (31) Vektor
90,4%	89,7%	95,0%	94,1%	70,4%	66,9%

Literatur

1. WHO (COVID-19) Dashboard. 2021. ([Link zur Quelle](#))
2. Challen, R., et al.: BMJ 2021, 372, n579. ([Link zur Quelle](#))
3. Walensky, R.P., et al.: JAMA 2021, 325, 1037. ([Link zur Quelle](#))
4. Callaway, E.: Nature 2021, 589, 177. ([Link zur Quelle](#))
5. AMB 2021, 55, 01. ([Link zur Quelle](#))
6. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu> ([Link zur Quelle](#))
7. <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries> ([Link zur Quelle](#))
8. https://www.seruminstitute.com/press_release_sii_281221.php ([Link zur Quelle](#))
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf ([Link zur Quelle](#))
10. Reimer, J.M., et al.: PLoS One 2012, 7, e41451. ([Link zur Quelle](#))
11. Bengtsson, K.L., et al.: Vaccine 2016, 34, 1927. ([Link zur Quelle](#))
12. <https://www.novavax.com/sites/default/files/2020-11/2019nCoV302Phase3UKVersion2FinalCleanRedacted.pdf> ([Link zur Quelle](#))
13. Tian, J.-H., et al.: Nat. Commun. 2021, 12, 372. ([Link zur Quelle](#))
14. AMB 2021, 55, 86. ([Link zur Quelle](#))
15. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/25/> ([Link zur Quelle](#))
16. Keech, C., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, 383, 2320. ([Link zur Quelle](#))
17. Shinde, V., et al. (2019nCoV-501 study group): N. Engl. J. Med. 2021, 384, 1899. ([Link zur Quelle](#))
18. Heath, P.T., et al. (2019nCoV-302 study group): N. Engl. J. Med. 2021, 385, 1172. ([Link zur Quelle](#))
19. Clinical Trials Registry-India. ([Link zur Quelle](#))
20. Dunkle, L.M., et al. (2019nCoV-301 study group; PREVENT-19): N. Engl. J. Med. 2021, December 15. ([Link zur Quelle](#))
21. Baden, L.R., et al. (COVE = COronaVirus Efficacy): N. Engl. J. Med. 2021, 384, 403. ([Link zur Quelle](#))
22. Food and Drug Administration, June 2020. ([Link zur Quelle](#))
23. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. ([Link zur Quelle](#))
24. Polack, F.P., et al. (C4591001 clinical trial group): N. Engl. J. Med. 2020, 383, 2603. ([Link zur Quelle](#))
25. Han, A., et al.: BMC Infect. Dis. 2018, 18, 353. ([Link zur Quelle](#))

26. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-30-11-21.pdf?__blob=publicationFile&v=7 ([Link zur Quelle](#))
27. AMB 2021, 55, 77. AMB 2021, 55, 59. ([Link zur Quelle](#))
28. AMB 2021, 55, 36DB01. ([Link zur Quelle](#))
29. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/novavax-vaccine-fda-eua/> ([Link zur Quelle](#))