

Langen, den 02.10.2020

FAQ zum Presse-Briefing des Paul-Ehrlich-Instituts

Hintergrundinformationen zur Entwicklung von SARS-CoV-2-Impfstoffen anlässlich der Genehmigung der ersten klinischen Prüfung der Phase 1 eines Vektor-Impfstoffs gegen COVID-19 in Deutschland am 30.09.2020

Prof. Dr. Klaus Cichutek, Virologe und Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

“Der beste Schutz vor COVID-19 ist eine wirksame Impfung. Wir engagieren uns im Paul-Ehrlich-Institut, das in Deutschland für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel zuständig ist, durch Forschung und Regulation dafür, dass so schnell wie möglich sichere und wirksame Impfstoffe zur Pandemiebekämpfung zur Verfügung stehen, unter Beachtung der notwendigen Sorgfalt bei Entwicklung und regulatorischer Bewertung

Die klinische Prüfung von Impfstoffen ist ein ganz zentraler Schritt bei der Entwicklung von Impfstoffen. Klinische Prüfungen liefern Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen. Wir freuen uns, dass wir jetzt die Genehmigung für eine Phase-1-Studie für einen vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickelten COVID-Impfstoff erteilen konnten.

Wir gehen davon aus, dass eine Reihe von zugelassenen Impfstoffprodukten für den europäischen und weltweiten Bedarf benötigt werden. Wir begrüßen es auch, dass unterschiedliche Impfstofftechnologien – Impfstoffplattformen – für die Entwicklungen eingesetzt werden. Der aktuelle Impfstoff auf Basis des MVA-Impfvirus ist der erste Vektorimpfstoff, für den in Deutschland eine Phase-1-Studie genehmigt wurde.“

Fragen-Antworten-Katalog

1. Wie verläuft die Entwicklung eines Impfstoffes gegen ein neues unbekanntes Virus?



Die meisten Entwickler haben Erfahrung mit einer bestimmten Impfstoffplattform und –technologie. Bei der Entwicklung eines neuen Impfstoffs auf Basis der bekannten Technologie wird zunächst geprüft, mit welchen Bestandteilen des Virus eine spezifische und potenziell schützende Immunreaktion hervorgerufen wird. Falls ein geeignetes Tiermodell zur Verfügung steht, wird als Proof-of-concept die Schutzwirkung gegenüber dem Virus geprüft. Erst nach umfangreichen Untersuchungen zu möglichen Risiken und dem Nachweis, dass der Impfstoff konsistent in guter Qualität hergestellt werden kann, kann er in klinischen Prüfungen der Phase I bis Phase III an nach Aufklärung freiwillig teilnehmenden Studienteilnehmer(innen) erprobt werden. Dazu ist die Genehmigung der zuständigen Arzneimittelbehörde, in Deutschland des Paul-Ehrlich-Instituts, und die positive Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission erforderlich. Liegen ausreichende Daten zu Qualität und Herstellung sowie die Ergebnisse der prä-/ nichtklinischen und klinischen Prüfungen vor, kann ein Zulassungsantrag gestellt werden. Für Europa wird das zentralisierte Zulassungsverfahren für COVID-19-Impfstoffe durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA („European Medicines Agency“) koordiniert. Die Impfstoffbewertung der EMA nehmen die Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts und der anderen nationalen Arzneimittelbehörden Europas vor. Erfüllt der Impfstoff alle Bedingungen und überwiegt sein individueller und sein Public Health-Nutzen gegenüber seinen Risiken, kann eine Zulassungsempfehlung erfolgen, die Zulassung erteilt die Europäische Kommission. Erst nach Zulassung darf ein Impfstoffprodukt in der EU bzw. dem Europäischen Wirtschaftsraum vermarktet und am Menschen angewendet werden. Nach der Zulassung erfolgt die Impfeempfehlung und ggf. Priorisierung verfügbarer Dosen durch die zuständige Impfkommision, in Deutschland die Ständige Impfkommision beim Robert Koch-Institut.

Aufgrund der Pandemie hat die EMA für die Einreichung und Bewertung von COVID-bezogenen Arzneimitteln den sogenannten „Rolling Review“ – das laufende Bewertungsverfahren – eingeführt. Während normalerweise bereits vor Beginn des Bewertungsverfahrens ein vollständiger Zulassungsantrag mit allen erforderlichen Daten vorliegen muss, können beim Rolling Review auch Teile eines Zulassungsantrags vorab eingereicht und bewertet werden. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA, in dem ein

Experte des Paul-Ehrlich-Instituts ein Mitglied ist, prüft einzelne Datenpakete, sobald sie eingereicht werden. Eine solche Einreichung bedeutet also nicht, dass bereits Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus klinischen Prüfungen der Phase 3 vorliegen. Diese können nachgereicht werden, müssen aber bei der Zulassung vorliegen und bewertet worden sein. Die Zulassung wird erteilt, wenn die Entwicklung und Datenbewertung ergeben, dass ein günstiges Nutzen-Risikoverhältnis für das jeweilige Impfstoffprodukt vorliegen.

2. Welche Rolle nimmt das Paul-Ehrlich-Institut bei der Entwicklung von Impfstoffen in Deutschland ein?

Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützt durch frühe wissenschaftliche Beratung der Arzneimittelentwickler deren Entwicklungsarbeit und gibt die aus regulatorischer Sicht notwendigen Untersuchungen und Kriterien vor. Die klinische Prüfung von Impfstoffen ist ein ganz zentraler Schritt bei der Entwicklung von Impfstoffprodukten. Klinische Prüfungen liefern Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen. Das Paul-Ehrlich-Institut ist in Deutschland für die Genehmigung klinischer Prüfungen von Impfstoffen zuständig. Zudem übernimmt das Paul-Ehrlich-Institut federführend die meisten Bewertungsverfahren von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Darüber hinaus engagiert sich das Bundesinstitut bei der Weltgesundheitsorganisation WHO in einer Reihe wichtiger Gremien, ist Teil des europäischen Netzwerks der Heads of Medicines Agencies (HMA) und global vernetzt in der International Coalition of Medicines Regulatory Agencies (ICMRA). Bei der Produktprüfung ist es Mitglied des Netzwerks der europäischen Offiziellen Kontrolllabore (OMCL), die vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln EDQM koordiniert werden.

3. Wer entscheidet, ob ein zugelassener Impfstoff in Deutschland verimpft werden soll?

Eine Empfehlung für das Impfen gegen eine Infektionskrankheit gibt in Deutschland die beim Robert Koch-Institut ansässige Ständige Impfkommission STIKO, in der das Paul-Ehrlich-Institut als Gast vertreten ist.

4. Welche Impfstoffkonzepte werden bei der Entwicklung eines Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 verfolgt?

Es befinden sich gemäß Information der Weltgesundheitsorganisation WHO mit Stand vom 30.09.2020 41 Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 in der klinischen Entwicklung. Die verschiedenen Kandidaten beruhen auf unterschiedlichen Impfstoff-Plattformen. Dabei werden die Erfahrungen bei der Forschung und Entwicklung eines Impfstoffs gegen die seit Jahren bekannten MERS- und SARS-Coronaviren genutzt. Zu den Impfstoffkandidaten gehören u.a. die genetischen Impfstofftechnologien der mRNA-, DNA- und Vektor-Impfstoffe (messenger oder Boten-Ribonukleinsäure bzw. Desoxyribonukleinsäure). Weitere Impfstoffkonzepte umfassen u.a. gentechnisch oder synthetisch hergestellte ungefährliche Erregerbestandteile (Subunit-Impfstoffe, Peptid-Impfstoffe) oder auch Totimpfstoff aus inaktiviertem Ganzvirus.

5. Wie funktioniert der Vektorimpfstoff MVA-SARS-2-S?

Vektor- wie auch mRNA- und DNA-Impfstoffe enthalten ungefährliche Teile des Erbmaterials der Viren, die Baupläne für das Oberflächenprotein des SARS-Coronavirus-2 oder einem Teil davon umfassen. Bei Vektorimpfstoffen wie dem aktuell für die klinische Prüfung genehmigten Impfstoffkandidaten MVA-SARS-2-S wird das Genmaterial von Teilen des Coronavirus SARS-CoV-2 (Oberflächenprotein) in das vermehrungsunfähige Trägervirus MVA eingebaut, das bereits vom zugelassenen Pockenimpfstoff Imvanex bekannt ist. Vektorimpfstoffe gegen das Dengue-Fieber oder Ebola sind bereits zugelassen, allerdings nicht auf MVA-Basis.

Nachdem die genetische Information durch die Impfung in einige wenige Körperzellen des Geimpften gelangt ist, wird sie (wie auch die genetische Information der menschlichen Körperzellen) in den Zellen abgelesen und das Spikeprotein des SARS-CoV-2 wird gebildet. Das Immunsystem reagiert auf dieses Fremd-Protein mit der Bildung von Abwehrstoffen (u.a. Antikörper). Bei einem späteren Kontakt der geimpften Person mit dem SARS-CoV-2-Erreger erkennt das Immunsystem das Spikeprotein und kann das Virus gezielt abwehren

und idealerweise COVID-19 verhindern oder den Krankheitsverlauf mildern.

6. Was bedeutet eine klinische Prüfung?

Die klinische Prüfung dient dem Zweck, über den Einzelfall hinaus Erkenntnisse über ein Arzneimittel bei der Anwendung am Menschen zu gewinnen. Die klinische Prüfung mit dem Ziel der Zulassung eines Impfstoffs beginnt im Allgemeinen mit der Phase I an einer kleinen Probandengruppe (Verträglichkeit, Sicherheit der Arzneimittelanwendung, erste Dosisfindung mit wenigen freiwilligen Teilnehmern/Teilnehmerinnen, <100 Probandinnen und Probanden), gefolgt von Phase II, die der Dosisfindung und Definition eines Impfschemas (z.B. ein oder zwei Impfungen) sowie dem Gewinn von Erkenntnissen zu Sicherheit und ersten Hinweisen auf Wirksamkeit dient (mehrere 100 bis wenige Tausend) bis hin zur Phase III (statistisch eindeutiger Wirksamkeitsnachweis, Erfassung des Nebenwirkungsprofils) an einer großen Anzahl von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern, d.h. oft an tausenden oder zehntausenden Probandinnen und Probanden.

7. Welche Rolle übernimmt das Paul-Ehrlich-Institut bei der klinischen Prüfung eines Impfstoffs?

Das Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, prüft und genehmigt Anträge auf klinische Prüfungen von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln, die in Deutschland durchgeführt werden sollen. Erst nach Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut und dem positiven Votum der zuständigen Ethikkommission kann eine klinische Prüfung in Deutschland durchgeführt werden. Das Paul-Ehrlich-Institut ist seit 2009 sowohl der Koordinator als auch aktiver Teilnehmer beim „Voluntary Harmonisation Procedure“ (VHP) genannten Verfahren, bei dem eine klinische Prüfung in mehreren europäischen Mitgliedstaaten gleichzeitig gemeinsam bewertet wird. Die wissenschaftliche Beratung des Paul-Ehrlich-Instituts kann derzeit auch zusammen mit einer weiteren europäischen Arzneimittelbehörde durchgeführt werden (binationaler Advice, SNSA).

8. Wie lange dauert die Bewertung eines Antrags auf klinische Prüfung von Impfstoffen durch das Paul-Ehrlich-Institut üblicherweise?

Im Durchschnitt beträgt die Verfahrensdauer vom Eingang des Impfstoff-Antrags im Paul-Ehrlich-Institut bis zur Genehmigung 62 Tage. Dies ist der Mittelwert der Verfahren von 2004 bis einschließlich 2018.

9. Wie lange hat die Bewertung des Antrags auf klinische Prüfung des Impfstoffs MVA-SARS-2-S durch das Paul-Ehrlich-Institut gedauert?

Von Beginn der Antragsstellung, über Rückfragen und Bewertung der Antworten bis zur Bescheid-Erstellung hat es 14 Arbeitstage gedauert.

10. Wie erklärt sich das beschleunigte Prüfungsverfahren – wurden bestimmte Aspekte hier nicht geprüft?

Alle Verfahren in Verbindung zu SARS-CoV-2/COVID-19 werden im Paul-Ehrlich-Institut beschleunigt und mit erhöhtem Personaleinsatz bearbeitet. Oft wird auch schon vor der Antragstellung mehrfach kurzfristig beraten und vorhandene Unterlagen können vorab bewertet werden. Damit werden die späteren Genehmigungsprozesse beschleunigt, ohne dass auf die notwendige Sorgfalt bei der Antragsprüfung verzichtet wird. Bei der Anwendung von Impfstoffen am Menschen gilt es, Risiken soweit wie möglich zu vermeiden – bei gleichzeitig optimierter Bearbeitung.

11. Wie ist die klinische Prüfung des Impfstoffs MVA-SARS-2-S angelegt?

Die klinische Prüfung der Phase 1 wird 30 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 55 Jahren umfassen. Alle Probanden erhalten zwei Impfungen im Abstand von vier Wochen, wobei zunächst eine niedrigere und dann eine höhere Dosis verimpft wird. Ziel ist es, die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs zu evaluieren.

12. Wann kann mit Ergebnissen dieser klinischen Prüfung gerechnet werden?

Erste Ergebnisse können möglicherweise nach zwei bis drei Monaten erwartet werden.

13. Bedeutet eine klinische Prüfung in Deutschland im Anschluss auch eine Zulassung für Deutschland?

Vektor-Impfstoffe sind moderne biomedizinische Arzneimittel, die nur gemeinsam in der EU und dem Europäischen Wirtschaftsraum in einem zentralisierten Verfahren, koordiniert durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency), durch die Europäische Kommission zugelassen werden können. Zwei Mitgliedstaaten-Arzneimittelbehörden werden im Rahmen eines solchen Verfahrens mit der federführenden Bearbeitung beauftragt (Rapporteur, Ko-Rapporteur). Das Paul-Ehrlich-Institut übernimmt häufig bei solchen Zulassungsverfahren eine dieser Rollen.