

Langen, den 17.06.2020

## FAQ zum Presse-Briefing des Paul-Ehrlich-Instituts

### Hintergrundinformationen zur Entwicklung von SARS-CoV-2-Impfstoffen anlässlich der Genehmigung der zweiten klinischen Prüfung eines SARS-CoV-2-Impfstoffs in Deutschland

#### **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. Die klinische Prüfung von Impfstoffen ist ein zentraler Schritt bei der Entwicklung von Impfstoffen. Klinische Prüfungen liefern Informationen über Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoffen. Das Paul-Ehrlich-Institut ist in Deutschland für die Genehmigung klinischer Prüfungen von Impfstoffen zuständig und priorisiert die Prüfung der Anträge für COVID-19-Impfstoffe, was zu einer erheblichen Beschleunigung der Verfahren führt. Das Institut unterstützt darüber hinaus durch frühe wissenschaftliche Beratung der Arzneimittelentwickler von Impfstoffen.“ Das Paul-Ehrlich-Institut übernimmt federführend zahlreiche 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).

#### **Fragen-Antworten-Katalog**

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

Zunächst wird der Erreger analysiert und geprüft, auf welche Bestandteile des Virus das Immunsystem des Menschen reagiert und einen Schutz (u.a. Antikörper) aufbauen kann. Danach folgt die



Entwicklung des Impfstoffdesigns – welche Impfstoff-Plattform ist geeignet und welche Zusatzstoffe werden benötigt? In Tierversuchen werden Wirksamkeit und Verträglichkeit des Impfstoffkandidaten getestet. Erst nach umfangreichen Untersuchungen und dem Nachweis, dass der Impfstoff konsistent in guter Qualität hergestellt werden kann, wird er in klinischen Prüfungen der Phase I bis Phase III an nach Aufklärung freiwillig teilnehmenden Studienteilnehmer(innen) erprobt. Liegen alle Ergebnisse der präklinischen 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 der nationalen Arzneimittelbehörden Europas vor. Erfüllt der Impfstoff alle Bedingungen und überwiegt sein individueller und sein Public Health-Nutzen gegenüber seinen Risiken, wird nach erfolgreichem Zulassungsverfahren von mehreren Monaten eine Zulassungsempfehlung an die Europäische Kommission gegeben, die die Zulassung erteilt. Danach kann der Impfstoff vermarktet und am Menschen angewendet werden. Eine Empfehlung für das Impfen gegen eine Infektionskrankheit gibt in Deutschland die Ständige Impfkommission STIKO beim Robert Koch-Institut, in der das Paul-Ehrlich-Institut als Gast vertreten ist.

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

Es werden weltweit mehr als 130 Projekte – und stetig mehr – zur Impfstoffentwicklung gegen COVID-19 verfolgt, die auf ganz unterschiedlichen Ansätzen (Impfstoff-Plattformen) beruhen. Dabei werden die Erfahrungen bei der Forschung und Entwicklung eines Impfstoffs gegen die seit Jahren bekannten MERS- und SARS-Coronaviren genutzt. Zu den vielversprechendsten Kandidaten gehören neuartige mRNA-, DNA- und Vektor-Impfstoffe (messenger oder Boten-Ribonukleinsäure bzw. Desoxyribonukleinsäure), aber auch andere Impfstofftypen sind in der Entwicklung.

mRNA-/DNA- oder Vektor-Impfstoffe enthalten Teile des Erbmaterials der Viren, die Baupläne für das Oberflächenprotein des Coronavirus-2 oder einem Teil davon umfassen. Nachdem die genetische Information durch die Impfung in einige wenige Körperzellen des Geimpften gelangt

sind, werden sie (wie auch die genetische Information des Menschen) in den Zellen abgelesen und die entsprechenden Oberflächenstrukturen (Proteine) des Virus werden hergestellt. Das Immunsystem reagiert auf diese gebildeten Proteine und bildet Abwehrstoffe (u.a. Antikörper) dagegen. Bei einem späteren Kontakt der geimpften Person mit dem SARS-CoV-2-Erreger erkennt das Immunsystem die Oberflächenstruktur und kann das Virus gezielt abwehren und COVID-19 verhindern oder den Krankheitsverlauf mildern.

mRNA-/DNA- und Vektorimpfstoffe unterscheiden sich in der Art der genetischen Information und in der Art, wie diese genetische Information in die Zellen gelangt: Bei Vektorimpfstoffen wird das Genmaterial in harmlose Trägerviren eingebaut, die als Impfstoff injiziert werden. Bei den Trägerviren kann es sich zum Beispiel um abgeschwächte Impfviren wie das Impfmasernvirus handeln. Mit dem Impfvirus wird so die genetische Information des Coronavirus in die Zellen des Geimpften geschleust. Vektor-Impfstoffe gegen das Dengue-Fieber oder Ebola sind bereits zugelassen. mRNA-/DNA-Impfstoffe benötigen für die Impfung keinen Vektor, d.h. kein Träger-Viruspartikel, sondern flüssige Lipid-Nanopartikel (Fetttröpfchen), sodass sie in einige Körperzellen gelangen können. Bei einigen DNA-Impfstoffen wird auch eine kurze Elektroporation an der Injektionsstelle angeschlossen. mRNA-/DNA-Impfstoffe wurden für die Anwendung am Menschen bisher noch nicht bis zur Zulassung entwickelt.

Es gibt noch weitere Impfstoffkonzepte wie zum Beispiel gentechnisch oder synthetisch hergestellte ungefährliche Erregerbestandteile (Subunit-Impfstoffe, Peptid-Impfstoffe) oder auch Totimpfstoff aus inaktiviertem Ganzvirus, die im Einzelnen hier nicht vorgestellt werden können.

Derzeit führen bereits einige Hersteller klinische Prüfungen (Erprobung am Menschen) in einer frühen Phase mit unterschiedlichen Impfstoffkandidaten durch. Das Paul-Ehrlich-Institut hat am 10.06.2020 die zweite klinische Prüfung mit einem präventiven spezifischen mRNA-Impfstoff gegen COVID-19 in Deutschland genehmigt.

### **3. Wie funktioniert das Prinzip eines mRNA-Impfstoffs?**

mRNA steht für messenger-Ribonukleinsäure – auch als Boten-RNA bezeichnet. mRNA-Impfstoffe bestehen aus der genetischen Information

für ein oder mehrere bestimmte Proteinbestandteile der Viren, die im Impfstoff als Antigene bezeichnet werden. Die nach Impfung von einigen Körperzellen gebildeten Antigene erzeugen eine Immunantwort, u.a. die Bildung schützender (neutralisierender) Antikörper. Die mRNA, die im Fall von SARS-CoV-2 die genetische Information für einen Bestandteil des Spikeproteins der Proteinhülle des Virus beinhalten, wird zur Impfstoffherstellung mit bestimmten Lipidstoffen so umhüllt, sodass letztlich sogenannte Lipidnanopartikel (LNP) mit mRNA entstehen. Diese LNP sind nach Injektion stabil und können zusammen mit der mRNA in Zellen eindringen. Das von den Zellen mit Hilfe der mRNA gebildete Antigen wird Immunzellen präsentiert und löst die Immunantwort aus. Während bei vielen herkömmlichen Impfstoffen das Antigen selbst injiziert wird, wird also beim mRNA-Impfstoff die genetische Information gespritzt, sodass der Körper das Antigen selbst bildet.

#### **4. Gibt es schon zugelassene mRNA-Impfstoffe (im Humanbereich)?**

Nein, im Humanbereich gibt es zwar bereits klinische Prüfungen mit DNA- und mRNA-Impfstoffen, aber noch keine zugelassenen präventiven Impfstoffe.

#### **5. 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.

## **6. 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 genannten Verfahren, bei dem eine klinische Prüfung in mehreren europäischen Mitgliedstaaten gleichzeitig gemeinsam bewertet wird.

## **7. 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.

## **8. Wie lange hat die Bewertung des Antrags auf klinische Prüfung des Impfstoffs CVnCoV der Firma CureVac durch das Paul-Ehrlich-Institut gedauert?**

Von Beginn der Antragsstellung bis zur Bescheid-Erstellung hat es neun Arbeitstage gedauert.

## **9. 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.

#### **10. Wie ist die klinische Prüfung des CVnCoV angelegt?**

Die dosisesskalierende klinische Phase 1 wird etwa 168 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren umfassen und einen Bereich von 2 µg bis 8 µg abdecken. Ziel ist es, die optimale Dosis zu bestimmen sowie die Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs zu evaluieren.

#### **11. Wann kann mit Ergebnissen dieser klinischen Prüfung gerechnet werden?**

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

#### **12. Bedeutet eine klinische Prüfung in Deutschland im Anschluss auch eine Zulassung für Deutschland?**

mRNA-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.