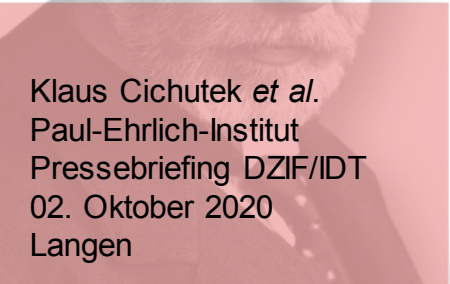


www.pei.de



Genehmigung einer klinischen Prüfung der Phase I Vektor-Impfstoff gegen COVID-19



Klaus Cichutek *et al.*
Paul-Ehrlich-Institut
Pressebriefing DZIF/IDT
02. Oktober 2020
Langen



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

The views expressed in this presentation are not only personal views of the author. They may be understood or quoted as considerations of the Paul-Ehrlich-Institut. The authors did not receive any funding or financial supplementation, neither by companies nor by Federations representing companies.

Herausforderungen bei der Entwicklung und Regulation von Covid-19-Impfstoffen

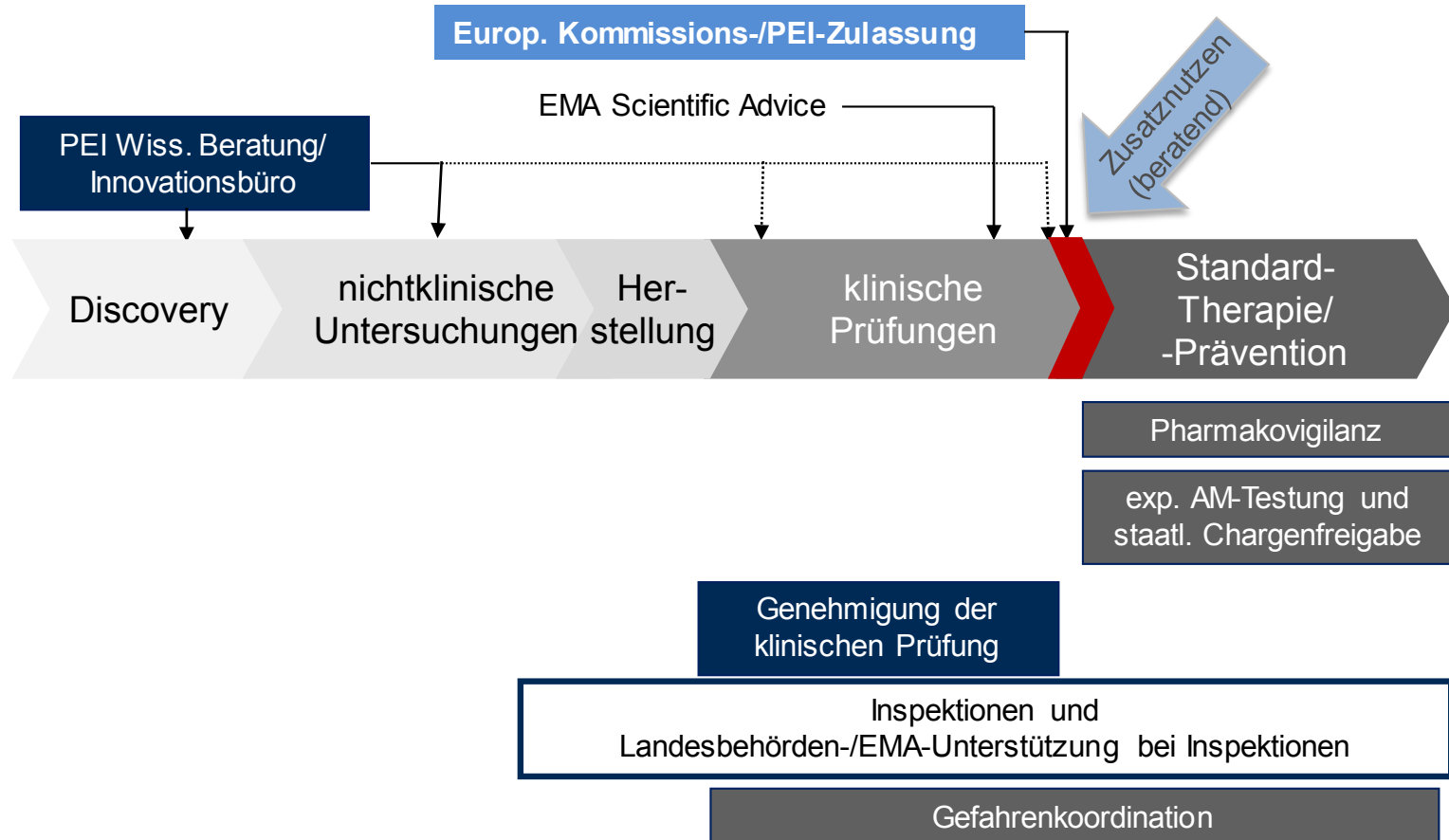
- Willkommen, PEI-Impfstoffregulation (PEI)
- Covid-Impfstoffkandidaten,
Genehmigung der klinischen Prüfung (PEI)
- Entwicklung und Herstellung
- Studienplanung (DZIF)
- Ausblick (PEI)
- Fragen (alle)

Teilnehmende des Podiums



- **Prof. Dr. Marylyn Martina Addo**, Leiterin der Infektiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- **Prof. Dr. Gerd Sutter**, Inhaber des Lehrstuhls für Virologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
- **Dr. Andreas Neubert**, Chief Scientific Officer, IDT Biologika
- **Prof. Dr. Klaus Cichutek**, Präsident, Paul-Ehrlich-Institut (Gastgeber)

Paul-Ehrlich-Institut schützt Patientinnen & Patienten und unterstützt die Entwicklung biomedizinischer Arzneimittel von Anfang an

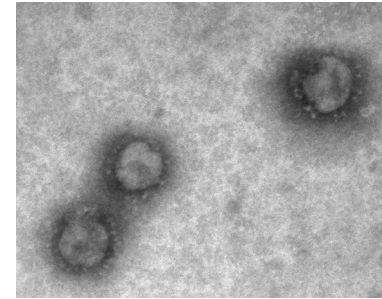


Genehmigung einer weiteren Phase I-Impfstoffprüfung in DE

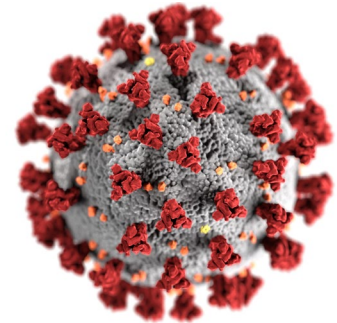
Voraussetzungen



- Wahl einer Impfstoffplattform: vermehrungsunfähiger Vektor-Impfstoff
 - MVA-Impfvirus (Imvanex-ähnlich)
 - klinische Erfahrungen von MVA-basierten Vektorimpfstoffen und Zulassung des Vektors ohne Fremdgen liegen vor
- Entdeckung des Immunschutz ergebenden Erregerbestandteils
 - Aus MERS-Coronavirusforschung: Spikeprotein des MERS-CoV
 - Vollängen-Spikeprotein ist Antigen (Wirkstoff im Impfstoff)
- Keine Modifizierung der Erbinformation (Bauplan) für die Bildung des Antigens



Krinsje-Locker et al., PEI (2020)

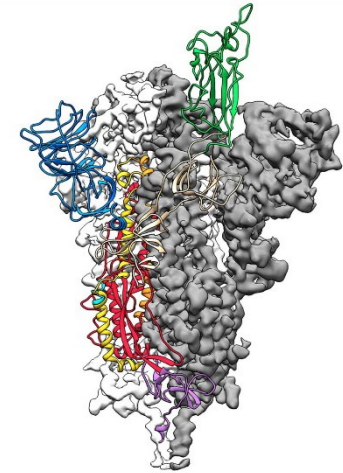


CDC (2020)

Genehmigung einer Phase I-Impfstoffprüfung in DE Herstellung (GMP), Qualität



- Qualitätsgesicherte Impfvektor-Herstellung in Zellkultur bei Fa. IDT Biologika
 - Herstellung in größerem Maßstab (Up-Scaling) für Phase I
- Formulierung des Impfstoffs und Abfüllung
- Chargenprüfung beim Hersteller
 - Identität von Vektor und Antigen-Gen
 - Vektor-Titer im vorgegebenen Volumen,
 - Testung von zwei Dosenstärken
 - niedrige Dosis: 6.3×10^6 - 6.3×10^7 IU/ml,
 - hohe Dosis: 6.3×10^7 - 6.3×10^8 IU/ml
 - geringer Anteil von Zellbestandteilen



Genehmigung einer Phase I-Impfstoffprüfung in DE präklinische Untersuchungen



- Immunogenität und Dosis im Tiermodell (Maus)
 - Erzeugung der Immunantwort gegen das Spikeprotein von CoV-2 bzw. RBD
 - Optimale Dosierung (Menge Vektorpartikel pro Dosis)
 - Impfschema (einmalige oder zweimalige Impfung, zeitlicher Abstand?)
- Toxikologie (Ratte, Kaninchen) bei wiederholter Impfstoffgabe (läuft)
 - Plattform-Daten, MERS-MVA-Impfstoff
 - Test auf Organschäden, lokale Verträglichkeit
- Pharmakologie und -kinetik (Zellkultur)
 - Bildung des gewünschten Antigens (Vollängen-Spikeprotein)



Genehmigung einer Phase I-Impfstoffprüfung in DE

Ziel der klinischen Prüfung



- Ziel: Sicherheit, Verträglichkeit, Immunantwort
 - Immunogenität: Erzeugung der Immunantwort gegen das Spikeprotein
 - Dosierung (Menge Vektorpartikel pro Dosis)
 - Sicherheit (Risiken)
- Arzneimittelsicherheit
 - generelle Verträglichkeit (Fieber, Kopfschmerz, Unwohlsein,...)
 - lokale Verträglichkeit (Hautrötung, Hämatom;...)
- Pharmakologie und -kinetik, Immunantwort
 - Antikörpernachweis
 - Verhältnis neutralisierender zu nur bindenden Antikörpern
 - Balance der Immunantwort (Th1 vs. Th2)
- Ca. 30 Personen, kein Kontrollarm

Genehmigung einer Phase I-Impfstoffprüfung in DE

Besonderheiten der klinische Prüfung: Beginn mit Teil A



- Gesunde Erwachsene 18 bis 55 Jahre
 - 15 Personen in der Gruppe mit niedriger Dosierung (6.3×10^6 - 6.3×10^7 IU/ml),
 - 15 Personen in der Gruppe mit hoher Dosierung (6.3×10^7 - 6.3×10^8 IU/ml)
- Zytokinprofil im Blut
- Neutralisierende Antikörper, bindende Antikörper
- Vor Phase 2/3 werden weitere Daten zu ADE und ERD am Tier vorgelegt

Herausforderungen bei der Entwicklung und Regulation von Covid-19-Impfstoffen

- Willkommen, PEI-Impfstoffregulation (PEI)
- Covid-Impfstoffkandidaten,
Genehmigung der klinischen Prüfung (PEI)
- Entwicklung und Herstellung
- Studienplanung (DZIF)
- Ausblick (PEI)
- Fragen (alle)

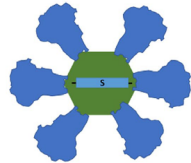


C Inactivated vaccines are made of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



Inaktivierter adjuvantierter Ganzvirus-Impfstoff

J Inactivated vector vaccines carry copies of the spike on their surface but have been chemically inactivated



Inaktivierter Vektor-Impfstoff

F Recombinant RBD protein based vaccines



Rek. Protein-Impfstoff: Rezeptor-Bindungsdomäne

E Recombinant spike protein based vaccines



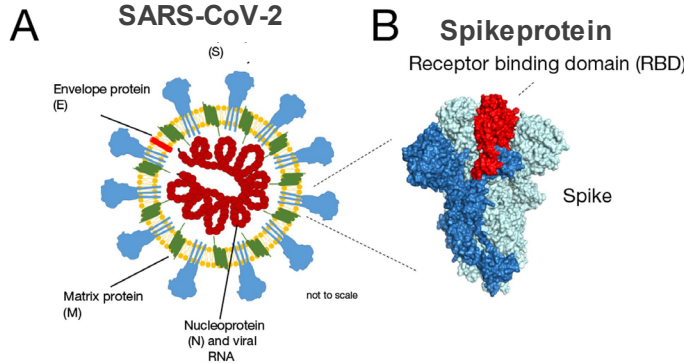
Rek. Protein-Impfstoff (Subunit-Impfstoff): Vollängen-Spikeprotein

Protein-Impfstoffe

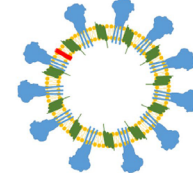
D Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



Lebend-Impfstoff, attenuiert

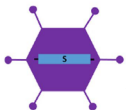


G Virus-like particles (VLPs) carry no genome but display the spike on their surface



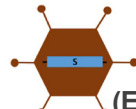
Virus-like Particle (VLP)

H Replication competent vector vaccines can propagate to some extent in the vaccinee's cells and express the spike protein there.



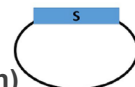
vermehrungsfähiger Vektor-Impfstoff

I Non-replication competent vector vaccines cannot propagate in the vaccinee's cells but express the spike protein there



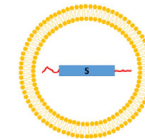
vermehrungsunfähiger Vektor-Impfstoff

K DNA vaccines consist of plasmid DNA coding for the spike gene under a mammalian promoter



DNA-Impfstoff (Elektroporation)

RNA vaccines consist of RNA encoding for the spike protein and are typically packaged in lipid nanoparticles (LNPs)

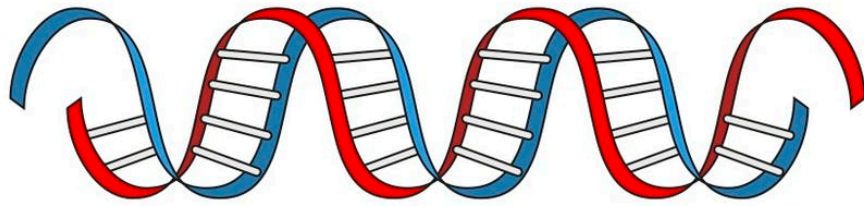


RNA-Impfstoff (Lipid-Nanopartikel)

genetische Impfstoffe



DNA

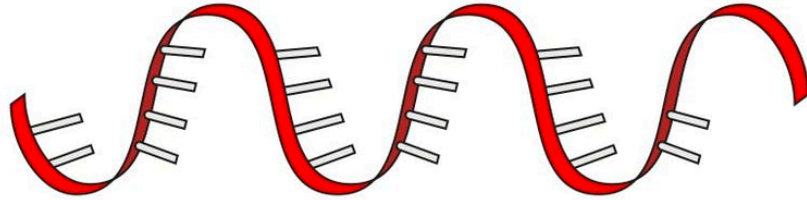


Vektor

Transcription



mRNA



Translation



Ganzvirus
VLP

Protein





40 x Covid-19 Impfstoffkandidaten in klinischen Prüfungen

(25. September 2020;
WHO landscape)

- 9x in Phase 3
- 3x in Phase 2
- 17x in Phase 1
- 11x in Phase 1/2

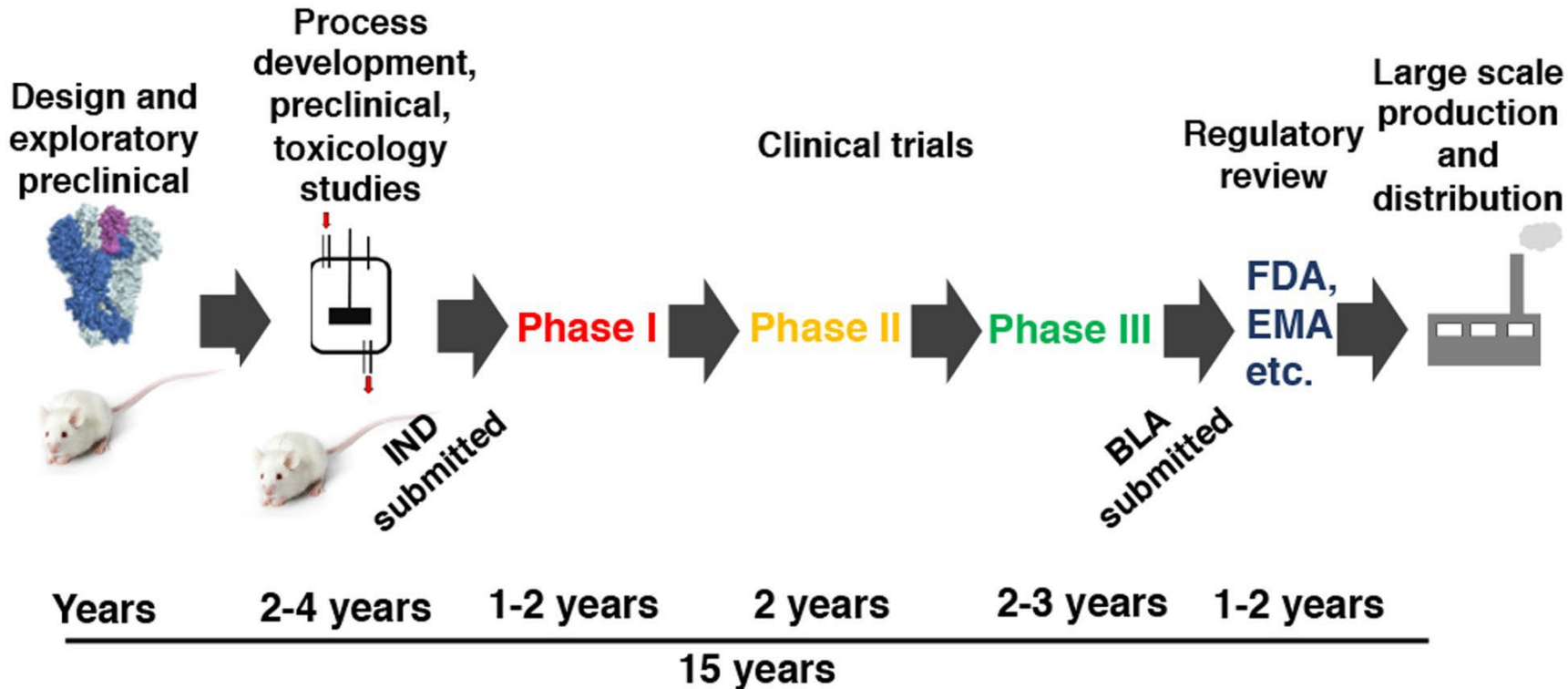
- In Phase 2/3 und 3
 - 4x Vektor-Impfstoffe
 - 3x inaktivierte Impfst.
 - 3x RNA-Impfst.
 - 2x rek. Protein-Impfstoff

COVID-19 Vaccine developer/manufacturer	Vaccine platform	Type of candidate vaccine	Number of doses	Timing of doses	Route of Administration
University of Oxford/AstraZeneca	Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	1		IM
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	1		IM
Gamaleya Research Institute	Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0,21 days	IM
Janssen Pharmaceutical Companies	Non-Replicating Viral Vector	Ad26COVS1	2	0, 56 days	IM
Sinovac	Inactivated	Inactivated	2	0, 14 days	IM
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,21 days	IM
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivated	Inactivated	2	0,21 days	IM
Moderna/NIAID	RNA	LNP-encapsulated mRNA	2	0, 28 days	IM
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	0, 28 days	IM
Novavax	Protein Subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	2	0, 21 days	IM
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Protein Subunit	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	2 or 3	0,28 or 0,28,56 days	IM
Curevac	RNA	mRNA	2	0, 28 days	IM



A

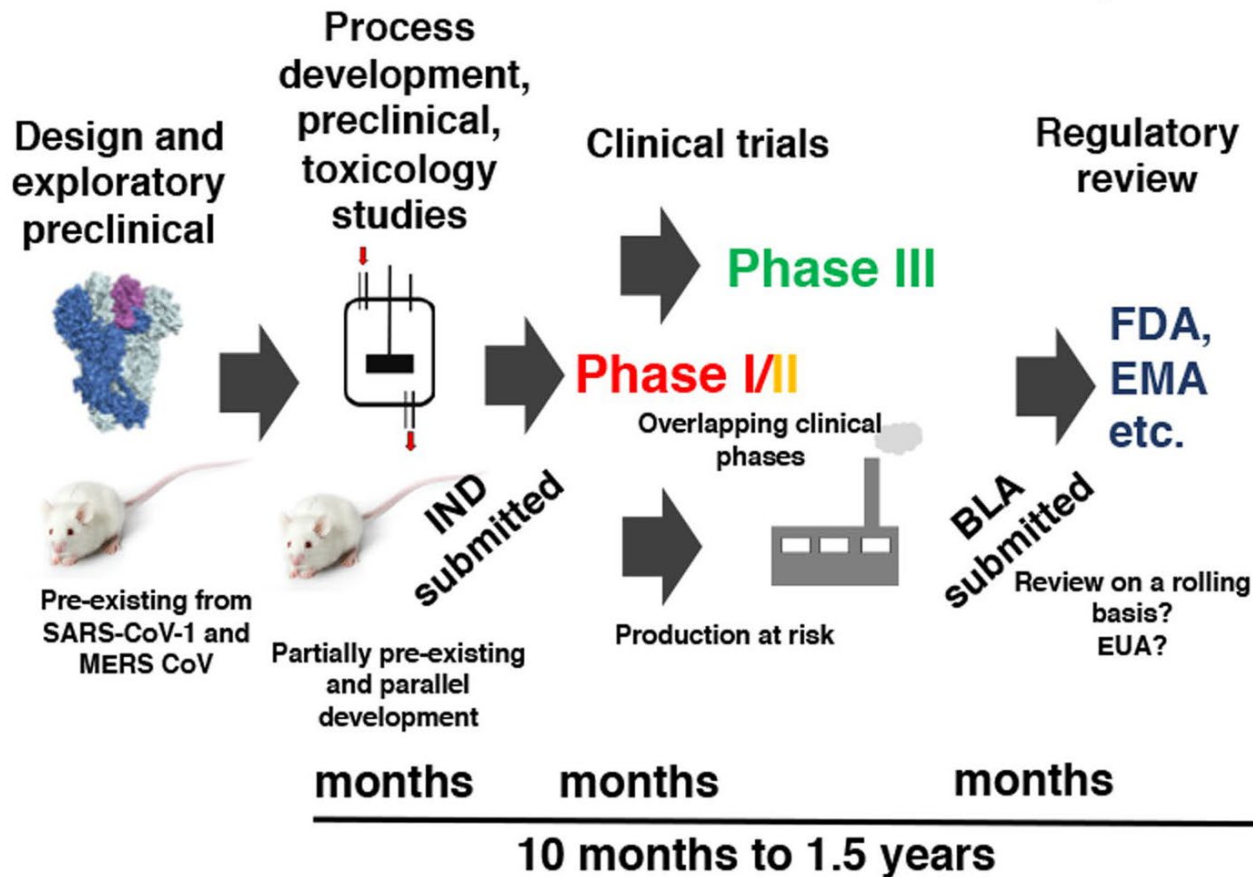
Traditional development



B



COVID-19 vaccine development





Deutsches Ärzteblatt
Jg. 117, Heft 39
25. September 2020



Weltweit läuft die Entwicklung von Impfstoffen gegen COVID-19 auf Hochtouren. Mindestens 190 Impfstoffprojekte sind seit Anfang des Jahres aufgesetzt worden, viele der Impfstoffkandidaten befinden sich mittlerweile bereits in der klinischen Prüfung. Foto: picture alliance/PIXSELL/Zeljko Lukunic

***Dr. Ralf Wagner, Prof. Dr. Eberhard Hildt,
Dr. Elena Grabski, Dr. Yuansheng Sun, Dr.
Heidi Meyer, Dr. Annette Lommel, Dr. med.
Brigitte Keller-Stanislawski, Dr. Jan Müller-
Berghaus, Prof. Dr. Klaus Cichutek
Paul-Ehrlich-Institut,
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel, Langen***



Wissenschaftliche Beratung PEI

- 25x PEI-Beratungen zu COVID-19-Impfstoffen
- 31x PEI-Beratungen zu COVID-19-Therapeutika inkl. binationale Beratungen (SNSA)
- 10x Emergency Task Force EMA/PEI-Teilnahmen / Impfstoffe
- 12x Emergency Task Force EMA/PEI Teilnahmen / Therapeutika

Genehmigung klinischer Prüfungen durch das PEI

- 6x COVID-19-Impfstoffe
- 2x unspezifische immunstimulierende Human-Impfstoffe
- 6x Rekonvaleszentenplasma
- 12x monoklonale Antikörper (mAb)
- 2x Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)

Chargenprüfung, Pharmakovigilanz, Inspektionen, Bewertung von Zulassungsanträgen bei der EMA, Diagnostika-Performance, Erforschung von Impfstoff-Plattformen



- ICMRA – regelmäßige Telefonkonferenzen
 - 10x globale TKs mit US-FDA/WHO/ICMRA
- WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization; Covid-19 vaccines Working Group
- WHO Expert Committee for Biological Standardisation (ECBS)
- WHO Blueprint Committees
- Tägliche und wöchentliche Berichte zur Covid-Impfstoffentwicklung an BMG
- STAKOB – Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (RKI)
- Impfkonzert/Impfstoffverfügbarkeit BMG, Bundesländer, RKI, PEI
- Gutachtertätigkeit beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
- Keine Teilnahme an Verhandlungen zu „Advance Purchase Agreements“ (Impfstoff-Vorkaufsrechteverhandlungen)

Zusammenfassung: Herausforderungen bei der Entwicklung und Regulation von Covid-19-Impfstoffen

- Entwicklungsstand: 40 klinische Prüfungen, davon 12 in Phase 2 & 3, alle Technologien in Erprobung
- Entwicklungsbeschleunigung: nicht-klinische Prüfungen parallel zu klinischen Prüfungen, Kombinationen Phase 1/2 und 2/3
- PEI-Forschungsbeiträge: Laborforschung an Impfstoffmodellen
- Biomedizinische Therapeutika: Small Molecules, Rekonvaleszentenplasma, Hyper-Immunglobuline, neutralisierende AK, immunmodulierende AK

Im Mittelpunkt steht die Gesundheit

