

www.pei.de

Klaus Cichutek *et al.*
Paul-Ehrlich-Institut
Langen, Germany

17.06.2020

Genehmigung der zweiten klinischen Prüfung eines Covid-19-Impfstoffs in Deutschland

Pressebriefing des Paul-Ehrlich-Instituts,
Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel, am 17.06.2020

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.



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.

Agenda Pressebriefing



- Willkommen, Rolle des PEI bei der Impfstoff-Regulation (PEI)
- Grundzüge der Genehmigung der klinischen Prüfung (PEI)
- Studienplanung (CureVac)
- Ausblick (PEI)
- Fragen (alle)

VORTRAGENDE

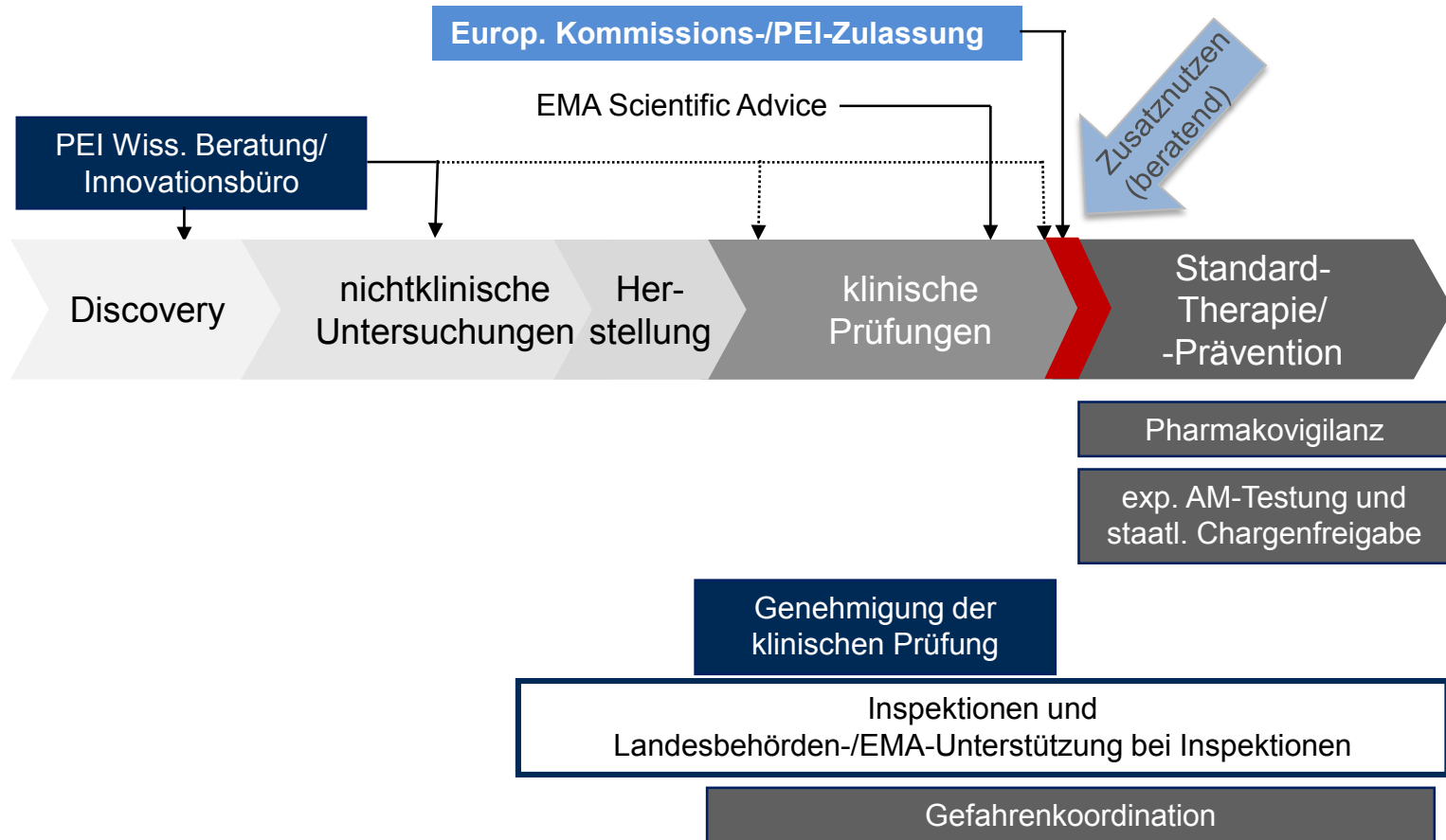
- Dr. Franz Werner-Haas,
Deputy CEO, CureVac
- Dr. Mariola Fotin-Mleczek,
CTO, CureVac
- Prof. Dr. Klaus Cichutek,
Präsident, Paul-Ehrlich-Institut

Beratung durch PEI beschleunigt Covid-19-RNA-Impfstoffentwicklung



- Nationale wissenschaftliche Beratung (innovation@pei.de)
Frühe Beratung über den gesamten Entwicklungsweg
- Hinführung zum Scientific Advice der EMA (Europäische Arzneimittelagentur)
In später Entwicklungsphase -> Vorbereitung Zulassungsantrag
- Forschung im PEI
Erforschung von Sicherheit und Schutzwirkung von Impfstoffplattformen im Labor
- Internationale Harmonisierung: EMA, WHO, ICMRA, HMA, ...
- Politikberatung, Öffentlichkeitsarbeit, ...

Paul-Ehrlich-Institut schützt Patientinnen & Patienten und unterstützt die Arzneimittelentwicklung von Anfang an





Wissenschaftliche Beratung PEI

- 15x PEI-Beratungen zu COVID-19-Impfstoffen
- 20x PEI-Beratungen zu COVID-19-Therapeutika
- 14x Emergency Task Force EMA/PEI-Teilnahmen
- 3x globale Telekonferenzen mit FDA/WHO
- darunter binationale wissenschaftliche Beratungen (SNSA)

Genehmigung klinischer Prüfungen durch das PEI

- 2x Genehmigung Human-Impfstoff spezifisch
- 2x Genehmigungen Human-Impfstoffe unspezifisch
- 2x Genehmigung Rekonvaleszentenplasma
- 5x Genehmigungen mAb



INTERNATIONALE VERNETZUNG

ICMRA – Leitungen der weltweiten Arzneimittelagenturen

- Telefonkonferenzen 14-tägig (biweekly TCs)

WHO-Gremien

- Priorisierung von Impfstoffen
- Tierversuche (Animal studies)
- Design klinischer Prüfungen (Clinical trial design)
- Referenzmaterial für Assays (Reference material for assays)

HMA - Leitungen der nationalen Arzneimittelbehörden in Europa

- Business Continuity
- Lieferengpässe (availability)

EMA – Europäische Arzneimittelagentur

- Beschleunigte Zulassung mit Rolling Review
- Business Continuity



Weltweite Impfstoffentwicklungen

- >130 Impfstoffprojekte
- 10 Covid-19-Impfstoffe in klinischer Prüfung
- 2 Klinische Prüfungen Phase II/III genehmigt (USA, UK)

Weltweit laufende Klinische Prüfungen: Präventive SARS-CoV-2-Impfstoffe

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Current stage of clinical evaluation	Same platform for non-Coronavirus candidates
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology, China	Phase II ChiCTR2000031781 Phase I ChiCTR2000030906	Ebola
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID, U.S.A.	Phase 1 NCT04283461	multiple candidate vaccines
Inactivated	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	Phase 1/2 ChiCTR2000031809	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institut of Biological Products / Sinopharm	Phase 1/2 ChiCTR2000032459	
Inactivated	Inactivated	Sinopharm	Phase 1/2 NCT04383574 NCT04352508	SARS
Inactivated	Inactivated	Institute of Medical Biology / Chinese Academy of Medical Sciences	Phase 1	
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-5	University of Oxford / Astra Seneca / Serum Institute of India	Phase 1/2 NCT04324606	MERS, Influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, Plague
Protein Subunit	Full lenght recombinant SARs CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax, U.S.A.	Phase 1/2 NCT04368988	RSV, CCHF, HPV, VZV, EBOV
RNA	LNP-encapsulated mRNA, saRNA	BioNTech, Germany	Phase 1/2 2020-001038-36 NCT04368728	multiple candidate vaccines
DNA	DNA plasmid vaccine Electroporation device	Inovio Pharmaceuticals, U.S.A.	Phase 1 NCT04336410	Lassa, Nipah , HIV, HPV, Filovirus, ZIKA, Hepatitis B,Cancer indications

Agenda Pressebriefing



- Willkommen, Rolle des PEI bei der Impfstoff-Regulation (PEI)
- Grundzüge der Genehmigung der klinischen Prüfung (PEI)
- Studienplanung (CureVac)
- Ausblick (PEI)
- Fragen (alle)

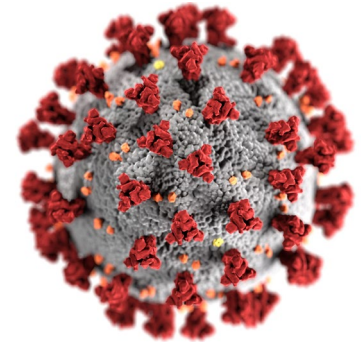
Genehmigung einer Phase I/II-Impfstoffprüfung in DE

Voraussetzungen



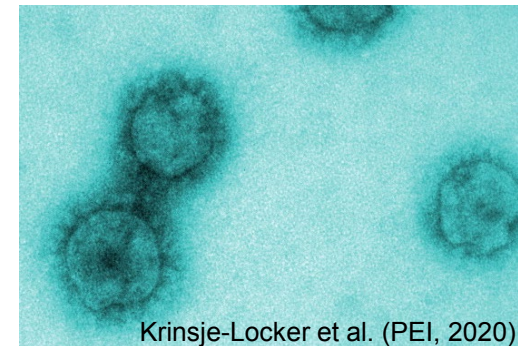
■ Impfstoffplattform

- unmodifizierte RNA (nicht selbstamplifizierend)
- klinische Erfahrungen mit präventiven RNA-Impfstoffen
z.B. präklin./klin. Prüfungen von Tollwut (Rabies)-RNA-Impfstoff



■ Wahl des Immunschutz ergebenden Erregerbestandteils

- Antigen (Wirkstoff im Impfstoff)
 - Erbinformation in Form einer RNA mit Bauplan des CoV-2-S-Proteins
 - stabilisierte Prä-Fusionskonformation des Spikeproteins

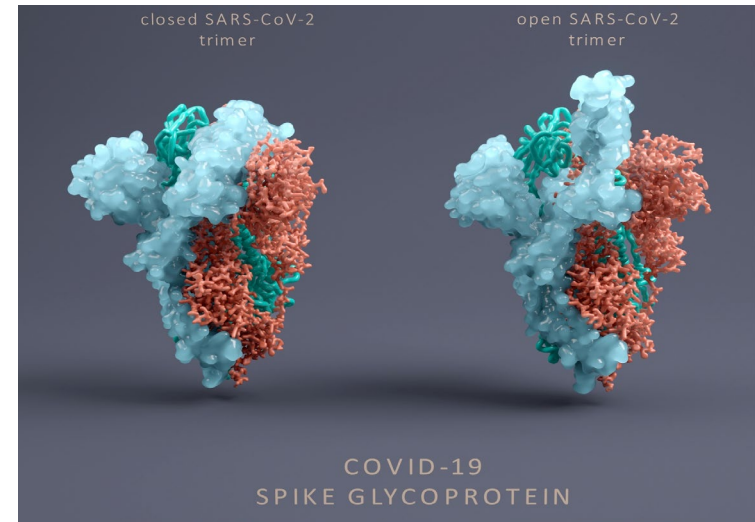


Krinsje-Locker et al. (PEI, 2020)

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



- Qualitätsgesicherte RNA-Herstellung (*In-vitro*-Transkription mit DNA als Template)
 - Herstellung in größerem Maßstab (Up-Scaling) für kombinierte Phase 1/2
- Formulierung des Impfstoffs und Abfüllung
 - chemisch nicht modifizierte RNA + LNP (Lipid-Nanopartikel, wasserlöslich)
- Qualität und Chargenprüfung beim Hersteller
 - Identität der RNA
 - Spezifikationen: Anteil RNA im Impfstoff, RNA-Integrität



Genehmigung einer Phase I/II-Impfstoffprüfung in DE präklinische Untersuchungen/Referenz Rabies-RNA-Impfstoff



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



Genehmigung einer Phase I/IIa-Impfstoffprüfung in DE

Besonderheiten der klinische Prüfung



- Phase 1-Prüfung:
 - stufenweise Dosis-Erhöhung (3 Dosisstufen; 144 Verum-Geimpfte, 24 Placebo-Geimpfte)
 - zwei Altersgruppen: 18-40 Jahre und 41-60 Jahre
 - kein Einschluss von Risikopersonen oder Älteren
 - 168 Personen (seronegativ und seropositiv)
 - Dauer: 15 Monate
- Ziel: Sicherheit, Reaktogenität (Verträglichkeit), Immunogenität
 - neutralisierende Antikörper, bindende Antikörper
 - physiologische Reaktionen (Reaktogenität, Verträglichkeit)

Agenda Pressebriefing



- Willkommen, Rolle des PEI bei der Impfstoff-Regulation (PEI)
- Grundzüge der Genehmigung der klinischen Prüfung (PEI)
- Studienplanung (Präsentation CureVac)
- Ausblick (PEI)
- Fragen (alle)

Agenda Pressebriefing



- Willkommen, Rolle des PEI bei der Impfstoff-Regulation (PEI)
- Grundzüge der Genehmigung der klinischen Prüfung (PEI)
- Studienplanung (CureVac)
- **Ausblick (PEI)**
- Fragen (alle)

Möglichkeiten beschleunigter Covid-19-Impfstoffentwicklungen bei gleicher Sorgfalt



- Pivotal (essenzielle) **präklinische Untersuchungen** in Zellkultur und am Tier
 - Immunogenität, erste Dosisfindung, wiederholte Verabreichung (Maus)
 - Referenzierung auf vergleichbare Impfstoffprodukte derselben Plattform
- **Nichtklinische Untersuchungen** parallel zur ersten klinischen Prüfung
 - Unverträglichkeit (Toxizität) bei wiederholter Verabreichung (Ratte)
- **Klinische Prüfung der Phase 1**
 - Verträglichkeit, erste Dosisfindung, ggf. zweimalige Impfung; gesunde Erwachsene 18 bis 60 Jahre alt in Kombination mit
- **Klinische Prüfung der Phase 2**
 - Sicherheit, genaue Dosis- und Impfschemabestimmung
- **Kombinierte Phase 2/3-Prüfung** mit > 10.000 Probanden

Vorbeugende Maßnahmen zur Reduktion der theoretischen Risiken bei Covid-19-Impfstoffentwicklungen



Theoretische Risiken

- Erzeugung infektionsverstärkender Antikörper
 - Verstärkte Infektionskrankheit nach Impfung
- Th2-Polarisierung der Immunantwort mit der Folge von Organschäden
 - Zytokinprofil-abhängig

Vorbeugende Maßnahmen

- Th1-polarisierende Impfstoff-Plattform (RNA)
- Präfusions-Konformation des Spikeprotein-Antigens
- Bestimmung des Zytokinprofils und Toxikologie am Tier
- Bestimmung des Zytokinprofils bei Geimpften
- Gezielte Nebenwirkungsanalyse

Das Paul-Ehrlich-Institut heute

Our focus is on health!

