Protokoll der elften Sitzung des
Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts
am Dienstag, dem 7. Juni 2022, 10.00 bis 14:30 Uhr,
als WebEx-Meeting

Tagesordnung

1.	Begrüßung und Einführung durch den stellvertretenden Vorsitzenden	Hartmut Hengel
2.	Neuwahl des Vorsitzes bzw. stellvertretenden Vorsitzes	Alle
3.	Vorstellung der Situation des Paul-Ehrlich-Instituts durch den Präsidenten	Klaus Cichutek
4.	Regulatorische und Forschungsleistungen des PEI 2020 - 2021	Marco Reiss Stephan Steckelbroeck
5.	Innovative SARS-CoV-2 Impfstoffkonzepte und Omikron-adaptierte und Kinder COVID-19 Impfstoffe	Eberhard Hildt
6.	Gemeinsame Diskussion	
7.	SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper	Ger van Zandbergen
8.	Sensitivität von CoV-2-Antigenschnelltests bei Omikron und Delta	Micha Nübling Heiner Scheiblauer
9.	Abschlussdiskussion	

TOP 1 Begrüßung und Einführung	
Anlage 1 Anwesenheitsliste	Der stellvertretende Vorsitzende des Beirats, Herr Professor Hengel, begrüßt die Teilnehmenden des WebEx Meetings zur 11. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats. Er übernimmt den Sitzungsvorsitz, da der bislang amtierende Beiratsvorsitzende, Herr Professor Dr. E. Reinhold Schmidt, am 23.01.2022 verstorben ist. Herr Professor Hengel würdigt Herrn Professor Schmidts Verdienste insbesondere im Rahmen seiner langjährigen Arbeit im Wissenschaftlichen Beirat des PEI, dessen Vorsitz er seit 2006 innehatte, sowie im Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirat für die Behörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (GWB), dem er seit 2007 vorsaß. Der Wissenschaftliche Beirat des PEI und das PEI hatten aus diesem Anlass gemeinsam einen Nachruf auf der PEI-Website[1] veröffentlicht sowie eine Traueranzeige in der FAZ geschaltet[2]. Professor Hengel informiert, dass zwischenzeitlich keine Sitzung des GWB stattgefunden hat, so dass es hierzu keine Neuigkeiten zu berichten gibt. In Vorbereitung der aktuellen Beiratssitzung hat er ein virtuelles Vortreffen mit den Beiratsmitgliedern einberufen. Dabei kristallisierte sich heraus, dass der Beirat sich

[1] https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220128-nachruf-reinhold-schmidt.html?nn=170852
[2] https://lebenswege.faz.net/traueranzeige/reinhold-e-schmidt

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany
Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

	beim PEI zur Pharmakovigilanz der COVID-19-Impfstoffe sowie zur Impfstrategie gegen die aktuell kursierenden Affenpocken auch im Kontext des ZEPAI informieren möchte. Im Übrigen erinnert Herr Professor Hengel die Anwesenden daran, dass sich das Protokoll der letzten Beiratssitzung aktuell in der Abstimmung mit den Teilnehmenden befindet und Kommentare und Änderungswünsche noch bis zum 15.06.2022 beim PEI eingereicht werden können. Herr Professor Cichutek begrüßt seinerseits die Teilnehmenden und äußert ebenfalls seine Trauer über den Tod von Professor Schmidt, der nicht nur dem PEI hervorragende Dienste in seiner Funktion als Beirats- und GWB-Vorsitzender geleistet hat, sondern auch ein persönlicher Freund und Weggefährte war.
TOP 2 Neuwahl des Vorsitzes bzw. stellvertretenden Vorsitzes	
	Nach Feststellung der Beschlussfähigkeit (12 stimmberechtigte Mitglieder des Beirats nahmen an der Sitzung teil) wird Herr Professor Hengel als Kandidat für das Amt des Vorsitzenden vorgeschlagen. In geheimer Wahl wird Herr Professor Hengel einstimmig (11 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung) zum Vorsitzenden des wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts gewählt. Herr Professor Hengel nimmt die Wahl an. Frau Professorin Sigrun Smola wird als Kandidatin für den stellvertretenden Vorsitz vorgeschlagen. Frau Professorin Smola ist während der Sitzung nicht anwesend, hat ihrer Kandidatur im Vorfeld bereits mündlich zugestimmt. In geheimer Abstimmung wird Frau Professorin Smola einstimmig (11 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung) gewählt. <u>Anmerkung</u>: Frau Professorin Smola hat ihre Wahl im Nachgang zur Sitzung schriftlich angenommen.
TOP 3 Vorstellung der Situation des Paul-Ehrlich-Instituts durch den Präsidenten	
Anlage 2 Folien TOP 3	Herr Professor Cichutek spricht in seinem Bericht zum Paul-Ehrlich-Institut die folgenden Themen an: • Besuche, Veranstaltungen und Pressearbeit • Neues aus der regulatorischen und ZEPAI-Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts • Interna, Haushalt, Stellen, Neubau • Gesetzesrahmen, Nationales • Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts an internationalen regulatorischen Entwicklungen in den Netzwerken der Arzneimittelbehörden (EU, HMA, EMA, EDQM, ICMRA, WHO) • Neuigkeiten aus der Forschung des Paul-Ehrlich-Institut <u>Besuche, Veranstaltungen und Pressearbeit (Folien 4-5 der Anlage 2)</u> Herr Professor Cichutek berichtet über ein **viertägiges Treffen im Mai 2022 von Vertreter/inne/n afrikanischer Zulassungsbehörden** (Ghana, Ruanda, Südafrika und Senegal) am PEI mit Impfstoffexpertinnen und -experten des Paul-Ehrlich-Instituts und Fachleuten der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt im Rahmen des

	von BMG und der GIZ[3] unterstützten Global Health-Projekts des Paul-Ehrlich-Instituts, um die Überwachung der Impfstoffproduktion in Afrika gemäß internationalen Standards zu stärken[4]. Am 11. Mai 2022 fand eine von BfArM und PEI gemeinsam ausgerichtete virtuelle **PEI-und-BfArM-im Dialog-Veranstaltung mit Stakeholdern zum Thema therapiebegleitende In-vitro-Diagnostika (IVD)[5]**, auch „Companion Diagnostics" genannt, statt. Gemäß Erlass des BMG vom 01.03.2019 ist das BfArM die zuständige Vigilanzbehörde für alle therapiebegleitenden Diagnostika. Es stimmt sich allerdings hinsichtlich Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln mit dem Paul-Ehrlich-Institut ab. Die Genehmigung von IVD-Leistungsstudien für solche Companion Diagnostics obliegt der für das dazugehörige Arzneimittel zuständigen Bundesoberbehörde. Im Rahmen der zentralisierten Zulassung eines Arzneimittels erfolgt ebenfalls eine Bewertung von eventuell zugehörigen therapiebegleitenden IVD durch den Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP. In der Dialogveranstaltung wurden Hersteller von IVD, Arzneimittelhersteller und weitere Interessierte (z.B. aus Ethik-Kommission, Benannten Stellen für IVD und Behörden) von BfArM und Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam über Neuerungen informiert und hatten Gelegenheit zu ausführlichen Diskussionen. <u>Neues aus der regulatorischen und der ZEPAI-Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts (Folien 7-10 der Anlage 2)</u> Die Schaffung und Bereitstellung von Infrastruktur zur Sicherstellung einer schnellen Impfstoffproduktion in der laufenden und in möglichen zukünftigen Pandemien gehört zu den zentralen Aufgaben des **Zentrums für Pandemie-Impfstoffe und Therapeutika (ZEPAI)** beim Paul-Ehrlich-Institut. Bei der strukturellen Einbindung dieses neuen Aufgabenbereichs im PEI wird auf eine klare organisatorische Trennung von ZEPAI-Vorgängen und regulatorischen Verfahren geachtet, um potenziellen Interessenkonflikten vorzubeugen. Das ZEPAI arbeitet auf Basis einer eigenen Geschäftsordnung und erhält direkte Aufträge aus dem BMG, das die Fachaufsicht innehat. Mit der **Unterzeichnung von Pandemiebereitschaftsverträgen mit verschiedenen Impfstoffherstellern** (BioNTech, CureVac/GSK, Wacker/Corden Pharma, Celonic und IDT Biologika) am 03.05.2022 wurde ein entscheidender Schritt zur Sicherstellung einer schnellen und ausreichenden Impfstoffversorgung im Pandemiefall getan[6]. Am 16.05.2022 besuchten der **Leiter des Corona-Krisenstabs im Bundeskanzleramt, Herr Generalmajor Carsten Breuer**, und die Leiterin der Abteilung für

[3] Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit
[4] https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220517-impfstoffproduktion-qualitaetsinfrastruktur-afrika-staerken.html;jsessionid=6C87A53A9DE8B477BCD31014C922BD98.intranet231
[5] https://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Veranstaltungen/Termine/2022-05-11-dialog-bfarm-pei.html
[6] https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/07-pandemiebereitschaftsvertraege-unterzeichnet-schnelle-verfuegbarkeit-impfstoffe.html?nn=350690

	Sozial-, Gesundheits-, Arbeitsmarkt-, Umwelt- und Gesellschaftspolitik im Bundeskanzleramt, Frau Dr. Gesa Miehe-Nordmeyer, das ZEPAI zu einem Erfahrungsaustausch[7] zum Thema Pandemie-Impfstoffversorgung der Bevölkerung in Deutschland. Mit **Inkrafttreten der neuen Verordnung (EU)2017/746 („In-vitro-Diagnostika-Verordnung")** am 26.05.2022, die die IVD-Richtlinie (Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika) ablöst, sind neue Aufgaben und Befugnisse für das Paul-Ehrlich-Institut verbunden. Dazu gehört die Zuständigkeit für die Erfassung und Bewertung schwerwiegender Risiken aller Testsysteme der Klasse D (beinhaltet den Nachweis lebensbedrohlicher Infektionen, durch Blut und Gewebe übertragbarer Erreger) sowie IVD zum Nachweis eines Teils der Risikoklasse C (Nachweis sexuell übertragbarer Erreger oder genetisch bedingter Störungen beim Embryo oder Fötus). Gleichzeitig wurden SARS-CoV-2-Nachweistests der höchsten Risikoklasse D zugeordnet und fallen nunmehr in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts. Das Paul-Ehrlich-Institut ist an der Bewältigung des aktuellen **Affenpockenausbruchs** beteiligt. Mit Stand vom 03.06.2022 sind in Deutschland 65 Fälle aus 9 Bundesländern bekannt, bei denen es sich hauptsächlich um männliche Personen im Alter von 24-53 Jahren handelt. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien und ein typischer Hautausschlag. Bemerkenswert ist, dass die betroffenen Personen nicht in afrikanische Länder (Endemiegebiete der Affenpocken) gereist waren. Das Infektionsrisiko wird als niedrig für die Allgemeinbevölkerung und moderat für Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern eingeschätzt. Im Hinblick auf die Sicherheit von Blut- und Blutprodukten ist festzustellen, dass bislang keine Übertragung auf diesem Wege bekannt ist. Die bisherigen Maßnahmen zur Verhinderung von Infektionskrankheiten durch Transfusion, die in der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)[8] festgelegt sind, erscheinen ausreichend. Aufgrund von effizienten Virusinaktivierungsverfahren besteht auch bei Plasmaprodukten kein Risiko einer Übertragung von Affenpocken. Ein Impfstoff gegen die Pocken (Variola/*smallpox*) ist in der EU für Personen ab 18 Jahren sowohl für die Grundimmunisierung (2-Dosen-Schema), als auch als Auffrischungsimpfung zugelassen (Imvanex von Bavarian Nordic). Dieses Impfstoffprodukt ist unter dem Namen Jynneos in den USA und Kanada ebenfalls für die Indikation Affenpocken zugelassen. Im Hinblick auf Beschaffung und Import dieses Impfstoffs durch BMG ist eine Bewertung von präklinischen Daten durch das Paul-Ehrlich-Instituts durchgeführt worden, die keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen ließ. Eine Indikationserweiterung von Imvanex zur Prophylaxe gegen Affenpocken in der EU wird vom Hersteller angestrebt (und wurde zwischenzeitlich von der Europäischen Kommission zugelassen[9]).

[7] https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/09-generalmajor-carsten-breuer-wissensaustausch-zepai.html?nn=350690
[8] https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf
[9] https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220725-indikationserweiterung-imvanex-affenpocken.html

	<u>Interna, Haushalt, Stellen, Neubau (Folien 12-17)</u> Herr Professor Vieths stellt die Stellenausschreibung zur **Leitung der** im Rahmen der Reorganisation neu einzurichtenden **Abteilung „Hämatologie/Gen und Zelltherapie" (HZG)** vor. Die restrukturierte Abteilung wird sechs Fachgebiete umfassen, die die Grundphilosophie der Reorganisation strukturell umsetzen. Das bedeutet, dass die Ressourcen der bisherigen Abteilungen Medizinische Biotechnologie und Hämatologie/Transfusionsmedizin in den Bereichen Bewertung Klinik/Nicht-Klinik Blutprodukte/ATMP, Bewertung Qualität Blutprodukte/ATMP sowie Meldewesen zusammengeführt werden, um so flexibler auf Arbeitsspitzen reagieren zu können. Weiterhin wird es die Fachgebiete Produktprüfung Blutprodukte, Transfusionsmedizin Blutkomponenten/Zelltherapien sowie ein Forschungszentrum ATMP/Hämatologie geben. Es ist geplant, nach einer Ausschreibung im Juni/Juli 2022 eine Auswahlrunde (unter Beteiligung des BMG und zwei externer Expert/inn/en) möglichst noch im Sommer 2022 mit dem Ziel durchzuführen, die Stelle zum 01.03.2023 zu besetzen. Herr Professor Cichutek informiert darüber, dass die **Neubesetzung der Präsidentschaft des Paul-Ehrlich-Instituts** zum 01.01.2023 vorgesehen ist. Dazu ist eine externe Ausschreibung seitens BMG geplant und es sind sowohl externe als auch interne Bewerbungen möglich. Am 09.12.2022 wird ein Abschiedssymposium für ihn organisiert, zu dem er alle an der Sitzung des wissenschaftlichen Beirats Teilnehmenden herzlich einlädt. Herr Professor Vieths stellt den aktuellen Stand und die Terminplanung zum **Neubau des Paul-Ehrlich-Instituts** dar. Abgeschlossen sind bereits die Erstellung der Entscheidungsunterlage Bau, die baufachliche Anerkennung durch das BMI[10] sowie die haushaltsrechtliche Anerkennung durch das BMF[11]. In der nächsten Phase (voraussichtlicher Beginn September2022) wird ein Architekturwettbewerb durchgeführt werden, dessen Entwürfe öffentlich in Langen ausgestellt werden sollen. Das Paul-Ehrlich-Institut wird mit einem Sitz im Preisgericht vertreten sein. Daran wird sich ein Verfahren nach Vergabeverordnung anschließen, in dessen Folge ein Vertrag mit dem Sieger des Wettbewerbs geschlossen wird (Abschluss voraussichtlich Mitte 2023). Nach aktuellen Planungen sollen die Bauausführung ab 2026 und die Inbetriebnahme sowie Übergabe und Einzug ab 2031 stattfinden. Herr Professor Cichutek erläutert, dass für die **Mehraufgaben während der Pandemie** (wissenschaftliche Beratungsgespräche mit pharmazeutischen Unternehmen, Politikberatung und Pressearbeit, Zulassung und Genehmigung klinischer Prüfungen, Chargenprüfung, Pharmakovigilanz von COVID-19-Impfstoffen und -Therapeutika, COVID-19 bezogene Forschung, vergleichende experimentelle Prüfung der Sensitivität von SARS-CoV-2-Antigenschnelltests) COVID-Sondermittel des BMG auf der Basis von Projektanträgen für Personal- und Sachmittel zur Verfügung gestellt wurden.

[10] Bundesministerium des Inneren und für Heimat (neue Zuständigkeit seit 08.12.2021: Bundesministerium für Wohnen, Stadtentwicklung und Bauwesen (BMWSB))
[11] Bundesministerium der Finanzen

	<u>Gesetzesrahmen, Nationales (Folie 19)</u> Herr Professor Cichutek erläutert einige Neuregelungen in der nationalen Pandemiegesetzgebung, die auch die Arbeit des PEI betreffen: Im **Infektionsschutzgesetz (IfSG)** ist die Ermächtigungsgrundlage für zahlreiche Pandemiemaßnahmen, wie die MedBVSV[12] geregelt. Als Reaktion auf die verfassungsrechtlichen Bedenken gegen die bisherigen Regelungen in der SchAusnahmeV[13] zum Impf- und Genesenennachweis enthält § 22a dieser Verordnung nunmehr eine Neuregelung / Definition von Impf- und Genesenennachweis OHNE Veröffentlichungs- oder Festlegungspflichten des PEI/RKI. Die **MedBVSV** regelt u.a. die Beschaffung und Abgabe von Produkten des medizinischen Bedarfs (inklusive der Pandemie-Impfstoffe für DE) durch das BMG während der SARS-CoV-2-Pandemie. Der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde (im Falle der Impfstoffe z.B. PEI) fällt dabei die Aufgabe zu, im Vorfeld eine Überprüfung der vorhandenen Unterlagen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines zur Beschaffung vorgesehenen oder beschafften nicht für Deutschland zugelassenen Arzneimittels vorzunehmen. Weiterhin enthält die MedBVSV erleichternde Sonderregelungen für sogenannte nicht-interventionelle Studien mit einem Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung einer Infektion mit SARS-CoV-2 zugelassen ist, auch wenn in den Studien Blutentnahmen und nichtinvasive Untersuchungen erfolgen sollen. <u>Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts an internationalen regulatorischen Entwicklungen in den Netzwerken der Arzneimittelbehörden (EU, HMA, EMA, EDQM, ICMRA, WHO) (Folien 21-23)</u> Um das regulatorische Arzneimittelsystem für Neuentwicklungen in der Zukunft bereit zu machen, entwickelt die **Europäische Kommission** derzeit eine **neue Pharma-Strategie**. Dazu gehört sowohl die laufende Neuregelung der Gebührenordnung als auch die Erstellung von Konzeptpapieren zu unterschiedlichen Arzneimittelregularien oder -definitionen. Die „Heads of Medicines Agencies" (HMA) und die EMA-Geschäftsstelle wurden von der Europäischen Kommission gebeten, in Absprache mit den Ausschüssen/Arbeitsgruppen der EMA und der CMDh[14] Konzeptpapiere zu ausgewählten technischen Themen zu erstellen, um eine Bestandsaufnahme der Erfahrungen im Netzwerk vorzunehmen und die Generaldirektion SANTE bei der Ermittlung von Verbesserungen, praktischen Lösungen oder neuen Ansätzen zu unterstützen, die bei der Folgenabschätzung und der Überarbeitung der Europäischen Arzneimittel-Gesetzgebung weiter untersucht werden könnten. Hierzu wurden 13 Themen identifiziert und entsprechende temporäre Arbeitsgruppen („drafting groups") zur Erarbeitung der jeweiligen Konzeptpapiere eingerichtet, bei deren Entwurf sich das Paul-Ehrlich-Institut aktiv einbringt. Im Konzeptpapier „5. Core definitions (medicinal products)" soll technischer Input zur Prüfung der weiteren Eignung bestehender Definitionen geliefert werden, die sich auf das Verständnis von Arzneimitteln und ihren Eigenschaften, die Definition von Wirkstoffen, maßgeschneiderten Arzneimitteln und Plattform-Zulassungen, Biologika,

[12] Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung
[13] Verordnung zur Regelung von Erleichterungen und Ausnahmen von Schutzmaßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von COVID-19
[14] Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

	industrielle Verfahren, Adjuvantien und „aktive Hilfsstoffe", Magistralpräparate oder -rezepturen u.ä. beziehen. In diesem Kontext wurden Vorschläge eingebracht, die aktuelle **Definition eines Gentherapeutikums** anzupassen, um u.a. das Gene editing mit einzuschließen. <u>Neuigkeiten aus der Forschung des Paul-Ehrlich-Instituts (Folien 25-26)</u> Zwei Wissenschaftlerinnen aus der Abteilung Veterinärmedizin des Paul-Ehrlich-Instituts haben für ihre Untersuchungen zur Relevanz des Irreversibilitätstests fürTetanustoxoide[15] den mit 20.000 € dotierten **Forschungspreis es Landes Rheinland-Pfalz** gewonnen. Sie konnten durch ihre Untersuchungen zeigen, dass die Reversion von Tetanustoxoiden bei der Impfstoffherstellung kein reales Risiko darstellt und in der Folge erreichen, dass vorher verpflichtende Tierversuche aus dem Europäischen Arzneibuch gestrichen wurden. Intern wurde der **Langener Nachwuchswissenschaftspreis** vergeben, der sich an Promovierende am Paul-Ehrlich-Institut mit Erstautorenschaften in hervorragenden Publikationen richtet. Die Preisträger in 2022 waren Frau Dr. Roßmann[16] (Abteilung Immunologie) mit einer Publikation zu Effekten von Adjuvanzien auf Dendritische Zellen, Herr Wittwer[17] mit Ergebnissen zur Verwendung eines Polymerase-Inhibitors zur Behandlung von Masern (Abteilung Veterinärmedizin) und Herr Charitidis[18] (Forschungsgruppe des Präsidenten) mit einer Veröffentlichung zur *In-vitro*-Generation von CAR T-Zellen.
TOP 4 Regulatorische und Forschungsleistungen des PEI 2020 - 2021	
Anlagen 3 und 4 Folien TOP 4	**Regulatorische Leistungen des Paul-Ehrlich-Instituts 2021 (Marco Reiss)** Der Leiter des Referats „Controlling, Qualitätsmanagement" des PEI, Herr Reiss, erläutert zunächst das umfangreiche regulatorische Leistungsspektrum des Paul-Ehrlich-Instituts, das alle Phasen des Lebenszyklus biomedizinischer Arzneimittel abdeckt. Die Präsentation geht dabei spezifisch auf die folgenden Themenbereiche ein: • EMA Scientific Advice, zentrale Verfahren • Dezentralisiertes Verfahren, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, nationales Verfahren • Pharmakovigilanz, Klinische Prüfungen, Chargenprüfung, Inspektionen <u>EMA Scientific Advice, Zentrales Verfahren (Folien 4-10 der Anlage 3)</u> Hinsichtlich der von der EMA-Geschäftsstelle koordinierten Wissenschaftlichen Beratungen (**EMA Scientific Advice**) gab es in 2021 435 Verfahren im Scope des Paul-Ehrlich-Instituts (eine Steigerung um 17% gegenüber 2020), von denen 66 Verfahren COVID-19-Bezug hatten. Das Paul-Ehrlich-Institut hat sich auf 116 Verfahren beworben (davon 15 mit COVID-19-Bezug) und 87 Advice-Koordinationen (14 mit COVID-19 Bezug) erhalten. Das entspricht einem Anteil von 20% aller Verfahren für biomedizinische Arzneimittel in Europa (Folie 5 der Anlage 3).

[15] Behrensdorf-Nicol et al. 2019 PMID: 30826145
[16] Rossman et al. 2021 PMID: 34561306
[17] Wittwer et al. 2021 PMID: 34475387
[18] Charitidis et al. 2022 PMID: 34729382

	Betrachtet man die **zentralen Zulassungsverfahren** im Humanbereich (*CHMP*[19]*-Rapportagen*) zeigt sich ein ähnliches Bild: Das Paul-Ehrlich-Institut hat sich auf 17 von 42 (Co-)Rapportagen in seinem Zuständigkeitsbereich beworben und 13 davon erhalten – das entspricht einem Anteil von 31% bei potenziell 26 Mitbewerbern aus den anderen EU-Mitgliedstaaten (Folie 6 der Anlage 3). Im Veterinärbereich (*CVMP*[20]*-Rapportagen*) hatte das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2020 keine Verfahren erhalten (0 von 3 im Zuständigkeitsbereich), aber in 2021 bei 13 Bewerbungen auf 17 Verfahren im Scope „immunologische Tierarzneimittel" 3 Rapportagen erhalten (Anteil 18%), zwei davon werden in Zusammenarbeit mit einem anderen CVMP-Mitglied bearbeitet (MNT: *Multinational Team*, Folie 7 der Anlage 3). Insgesamt ergibt sich zusammengenommen für alle Rollen (CHMP/CVMP (Co-)Rapporteur, Peer Reviewer) im europäischen Vergleich eine führende Rolle des Paul-Ehrlich-Instituts in den Ausschüssen der EMA und dort vergebenen Zulassungs- und Pharmakovigilanz-Verfahren (Folie 8 der Anlage 3). Die Anzahl der abgeschlossenen zentralen Zulassungsverfahren liegt 2021 mit 8 Verfahren im Rahmen der Vorjahre. Hierbei ist zu beachten, dass während der Pandemie verstärkt Anträge eingereicht und bewertet wurden, die nicht zur Zulassung kamen, was eine zusätzliche Arbeitsbelastung bedeutet. In 2021 betraf das 6 Verfahren, die in den Kennzahlen nicht enthalten sind (Folie 9 der Anlage 3). Bedingt durch die steigende Anzahl an Produkten im Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts ergibt sich auch eine Steigerung in der Anzahl der Folgeverfahren zentral zugelassener Arzneimittel (Folie 10 der Anlage 3). In dieser Hinsicht steht zu erwarten, dass in Zukunft die monetäre Erstattung aufgrund von Änderungen in der EMA-Gebührenverteilung durch die neue EMA-Gebührenverordnung („EMA Fee Regulation") niedriger ausfallen wird. Nach aktuellen Informationen zur geplanten EMA-Gebührenverordnung wäre mit substanziellen Einnahmeausfällen in diesem Bereich von bis zu 20% zu rechnen. <u>Dezentralisiertes Verfahren, Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, Nationales Verfahren (Folien 12-14 der Anlage 3)</u> Die Kennzahlen aus 2021 zu dezentralisierten Zulassungsverfahren (*Decentralised Procedure* (DCP)) und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (*Mutual Recognition Procedure* (MRP)) ähneln denen des Vorjahres mit 9 abgeschlossenen Verfahren als verfahrensführender Mitgliedsstaat (*reference member state* (RMS)) und 17 abgeschlossenen Verfahren in der Rolle des beteiligten Mitgliedstaats (*concerned member state* (CMS), Folie 12 der Anlage 3). Im Bereich nationaler Zulassungsverfahren sind deutliche Steigerungen sowohl bei den Originalzulassungen (2020: 24, 2021: 43 Verfahren), als auch bei der Zulassung von Parallelimporten (2020: 21, 2021: 44 Verfahren) zu verzeichnen (Folie 13 der Anlage 3). Die Steigerungen sind unter anderem auf Übergangsvorschriften bisher verkehrsfähiger Testallergene nach der Therapieallergeneverordnung (Originalzulassungen) und durch Neuregelungen des GSAV[21] im Bereich Blutprodukte (Parallelimporte) zurückzuführen. Auch die Anzahl der nationalen Beratungsgespräche (224, davon 57 mit COVID-19-Bezug), die fast ausschließlich pandemiekonform digital durchgeführt wurden, bleibt auf ähnlich hohem Niveau wie im Vorjahr (Folie 14 der Anlage 3).

[19] Committee for Medicinal Products for Human Use
[20] Committee for Veterinary Medicinal Products
[21] Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung

	<u>Pharmakovigilanz, Klinische Prüfungen, Chargenprüfung, Inspektionen (Folien 16-22 der Anlage 3)</u> Aufgrund seiner hohen Expertise im Bereich **Pharmakovigilanz** erhält das Paul-Ehrlich-Institut deutlich mehr (Co-)Rapportagen für PRAC[22]-Verfahren, als es Bewerbungen eingereicht hat (2021: 7 Bewerbungen, 18 Verfahren erhalten von 43 im Zuständigkeitsbereich; Folie 16 in Anlage 3). Die weiteren Zulassungsleistungen der Pharmakovigilanz, die Signalbewertungen, PASS[23], RMP[24], PSUSA[25] und *Referrals*[26] umfassen, sind ebenfalls gegenüber dem Vorjahr angestiegen. Im Vergleich zu den Vorjahren wurde dem Paul-Ehrlich-Institut das Zwölffache an Verdachtsmeldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet und bearbeitet (ca. 300.000) und zusätzlich 425 *Electronic Reaction Monitoring Reports* begleitet von umfangreichen Datenbankrecherchen mit COVID-19-Bezug bearbeitet (Folie 17 der Anlage 3). Insgesamt hat das Paul-Ehrlich-Institut auch im Bereich der Pharmakovigilanz im Jahr 2021 eine sehr hohe Arbeitsleistung erbracht. Die durch die SARS-CoV-2-Pandemie angefallenen umfangreichen Zusatzleistungen des Paul-Ehrlich-Instituts sind exemplarisch auf Folie 19 (der Anlage 3) aufgeführt. Die Anzahl der Anträge auf **klinische Prüfung** und deren Genehmigungen bleibt seit mehreren Jahren auf ähnlich hohem Niveau, wobei die Arzneimittelgruppe der monoklonalen Antikörper den größten Anteil der Genehmigungen für klinische Prüfungen im Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts ausmacht (Folie 20 der Anlage 3). Die Anzahl der **Inspektionsleistungen und –begleitungen** ist aufgrund restriktiver Maßnahmen während der Pandemie zurückgegangen, da Inspektionsleistungen oft nicht rein virtuell erbracht werden können. In 2021 ist wieder eine Steigerung zu verzeichnen und für 2022 wird ein weiterer signifikanter Anstieg der Inspektionen (europäisch und national) erwartet (Folie 21 der Anlage 3). Hinsichtlich der **Chargenfreigaben** findet man eine leichte Steigerung der experimentell geprüften Chargen in 2021 im Vergleich zum Vorjahr, die auch mit der Chargenprüfung von COVID-19 Impfstoffen – die für mRNA-Impfstoffe über Monate in Europa nur vom Paul-Ehrlich-Institut geleistet werden konnte - zusammenhängt. Erwähnenswert ist, dass das Paul-Ehrlich-Institut 2021 zwei externe Audits erfolgreich durchlaufen hat. Das Audit durch die DAkkS[27] wurde zum dritten Mal in Folge – trotz Pandemiebedingungen - ohne jegliche Abweichung bestanden. **Forschungsleistungen des Paul-Ehrlich-Instituts 2020-2021 (PD Dr. Stephan Steckelbroeck)** Der Forschungsbeauftragte des PEI, Herr PD Dr. Steckelbroeck, stellt die Auswertung der Forschungsleistungen des PEI der Jahre 2020 und 2021 vor (Präsentation in Anlage 4). Die Präsentation umfasst folgende Themen: • Publikationsleistungen

[22] Pharmacovigiliance Risk Assessment Committee
[23] Post-authorisation safety studies
[24] Risk Management Plans
[25] Periodic Safety Update Reports (PSUR) Single Assessment
[26] Referral-Verfahren: Bewertung grundsätzlicher Fragen zu Risiken
[27] Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH

- Abschlüsse
- Fördermittel
- „Top Five" Veröffentlichungen (Originalarbeiten)

Publikationsleistungen (Folien 2-13 der Anlage 4)

Herr PD Dr. Steckelbroeck erläutert zunächst die PEI-spezifische Wichtung der Publikationsleistungen (Folien 2-3 der Anlage 4). Dabei wird für eine Originalpublikation, in der das PEI den Erst- und/oder Letztautor stellt der volle und für alle Publikationen des PEI ohne Erst- und/oder Letztautorschaft der halbe Journal Impact Factor (JIF) gezählt. Zu Grunde gelegt werden die im Internet frei verfügbaren JIF des vorletzten Jahres. Entsprechend wird auch bei der Wichtung der Publikationsanzahl vorgegangen. Die Näherungsverfahren für die Berechnung von Durchschnittswerten zum Vergleich der Abteilungen und Forschungsgruppen untereinander, werden in Folie 4 der Anlage 4 erklärt.

Hinsichtlich der Anzahl an *peer-reviewed* Publikationen ist in den Jahren 2020 und 2021 kein eindeutiger Pandemie-bedingter Effekt zu erkennen. Die Anzahl an Publikationen ist zwar insgesamt leicht zurückgegangen - ein problematischer Einbruch ist aber nicht zu verzeichnen (Folie 5 der Anlage 4). Der leichte Rückgang könnte auf eine pandemiebedingte, höhere Arbeitslast im PEI zurückzuführen sein. Bei Betrachtung der einzelnen Abteilungen zeigt sich für fast alle Abteilungen eine geringere Publikationsanzahl (insbesondere für das Jahr 2021), mit Ausnahme der besonders stark mit SARS-CoV-2-Forschung befassten Abteilungen Virologie und Pharmakovigilanz (Folie 6 der Anlage 4). Innerhalb des Leitungsbereichs zeigt sich eine überraschend starke Zunahme im Jahr 2021, die auf eine deutlich gestiegene Anzahl von Publikationen der Vizepräsidenten-Forschungsgruppe zurückzuführen ist (Folie 7 der Anlage 4).

Beim JIF ist trotz der geringeren Anzahl an Publikationen sowohl für das gesamte PEI als auch hinsichtlich fast aller Abteilungen weiterhin ein positiver Trend zu verzeichnen. Der JIF des PEI erreicht im Jahr 2021 erneut ein Allzeithoch (Folien 8-10 der Anlage 4). Die erneute Zunahme liegt zum Teil an Publikationen zu SARS-CoV-2 der Abteilungen Virologie, Pharmakovigilanz und Leitung in Journalen mit hohem *Impact Factor*. Die Gründe für den kontinuierlichen Anstieg des JIF in den Jahren seit 2011 sind dagegen unklar. Auch der vom PEI erzielte mittlere JIF (Formel auf Folie 11 der Anlage 4 dargestellt) erreicht im Jahr 2021 ein ungewöhnliches Allzeithoch (Folien 12-13 der Anlage 4). Dieser Trend wird von einem Anstieg in fast allen Abteilungen getragen, wobei aber für die Abteilung Pharmakovigilanz ein besonderer Zuwachs auszumachen ist (basierend auf einer Publikation im *New England Journal of Medicine*, NEJM).

Abschlüsse (Folie 14 der Anlage 4)

Die Anzahl der Bachelor-Abschlüsse auf Basis von Forschungsarbeiten am PEI ist seit Jahren rückläufig. Die Ursache ist nicht genau bekannt. Herr PD Dr. Steckelbroeck mutmaßt, dass es an einer Zunahme von entsprechenden Angeboten an den Universitäten liegen könnte. Bei den Master- und PhD-Abschlüssen am PEI zeigt sich in den letzten beiden Jahren ein Rückgang, welcher im Jahr 2021 besonders ausgeprägt war. Ursache dafür ist sehr wahrscheinlich ein Pandemie-Effekt, da sich viele Ab-

	schlussarbeiten aufgrund von Pandemie-Beschränkungen verzögert haben und Angebote für Master-Arbeiten aufgrund der Coronaschutzmaßnahmen nur eingeschränkt gemacht werden konnten. <u>Fördermittel (Folien 15-24 der Anlage 4)</u> Für das gesamte PEI zeigt sich bei der Anzahl eingeworbener Fördermittelvorhaben verschiedener Drittmittelgeber ein relativ konstantes Niveau, wobei aber in den Jahren 2020 und 2021 weniger Fördermittelprojekte eingeworben wurden als im Jahr des Allzeithochs 2019 (Folie 15 der Anlage 4). Hervorzuheben ist die hohe Anzahl an BMG-geförderten Projekten in den Jahren 2020 und 2021 (COVID-19-Sonderprojekte und Vorhaben im Bereich der künstlichen Intelligenz). Bei den anderen Mittelgebern konnten die üblichen Erfolge erzielt werden. Ein deutlicher Rückgang ist bei EU-Projekten zu verzeichnen, der möglicherweise auf eine geänderte Ausrichtung der EU-Ausschreibungen zurückzuführen ist, die weniger gut zum Forschungsprofil des Paul-Ehrlich-Instituts passt als in den Vorjahren. Die erwähnten BMG-Projekte sind auch für das Allzeithoch des PEI bezogen auf die Höhe der eingeworbenen Fördermittel im Jahr 2020 (Folie 16 der Anlage 4) verantwortlich und machen auch einen wesentlichen Teil des Anstiegs der Fördermittelausgaben und der Anzahl laufender Fördermittelprojekte aus (Folien 17 und 18 der Anlage 4). Bei der Betrachtung der Anzahl eingeworbener Fördermittelvorhaben des gesamten PEI bzw. pro Abteilung und Forschungsgruppe gibt es keine wesentlichen Abweichungen vom üblichen Profil (Folien 19-21 der Anlage 4). Hinsichtlich der Höhe der insgesamt eingeworbenen Fördermittel des gesamten PEI ist für die Jahre 2020 und 2021 ein hoher Betrag auszumachen (Folie 22 der Anlage 4). Die Einwerbung großer Projektsummen einzelner Abteilungen/Forschungsgruppen, unter anderem für Projekte mit Bezug zu SARS-CoV-2 oder Künstlicher Intelligenz, spielen dabei eine wichtige Rolle (Folien 23 und 24 der Anlage 4). <u>„Top Five" Veröffentlichungen (Originalarbeiten) (Folien 25-26 der Anlage 4).</u> Auf Wunsch des Wissenschaftlichen Beirats wurden in den letzten Jahren auch die „Top Ten"-Publikationen des vorangegangenen Jahres bezogen auf den erzielten JIF herausgestellt. Da nun ein zweijähriger Zeitraum (2020 und 2021) betrachtet wird, werden dieses Mal die „Top Five"-Publikationen jedes der beiden Jahre aufgeführt. Dabei war eine Auswahl allein auf Basis des JIF nicht möglich, so dass die entsprechende Auswahl von Herrn Professor Cichutek vorgenommen wurde. In diesen Listen der „Top Five"-Publikationen sind überwiegend Veröffentlichungen aus den Bereichen COVID-19 und Impfstoffe zu finden. Besonders hervorzuheben ist die Publikation „*Thrombic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination*" im NEJM mit Autorenschaft aus der Pharmakovigilanz (Greinacher et al.[28]).
TOP 5 Innovative SARS-CoV-2 Impfstoffkonzepte und Omikron-adaptierte und Kinder COVID-19 Impfstoffe	
Anlage 5 Folien TOP 5	Herr Professor Hildt berichtet in seiner Präsentation über folgende Themen: • Qualität und Quantität der humoralen Immunantwort Geimpfter gegenüber SARS-CoV-2 *variants of concern* (VOC)

[28] Greinacher et al. 2021 PMID: 33835769

	• SARS-CoV-2 Omikron-angepasste Impfstoffe • Pan-Sarbecovirus / -Coronavirus-Impfstoffe • Nanopartikel-basierte Impfstoffe • Effektivität des BNT162b2 Impfstoffs gegenüber Omikron in Kindern • Strategien zur Kontrolle einer SARS-CoV-2 Infektion <u>Qualität und Quantität der humoralen Immunantwort Geimpfter gegenüber SARS-CoV-2 VOC (Folien 2 – 6 der Anlage 5)</u> Mit dem Auftreten neuer Varianten des SARS-CoV-2 ändern sich die Eigenschaften des Spikeproteins. Im Vergleich zum Spikeprotein des Ursprungsisolats sind aufgrund von Mutationen z.B. bei der Omikron-Variante mehrere Ziel-Epitope neutralisierender Antikörper verändert. Dies führt dazu, dass nach zweimaliger Impfung mit Impfstoffen, die gegen das Ursprungsisolat gerichtet sind, keine neutralisierenden Antikörper gegen die Omikron-Variante nachweisbar sind. Beruhend auf einer Verbreiterung der Immunantwort durch eine dritte bzw. vierte Impfung können diese gegen die Omikron-Variante gerichteten Antikörpertiter erhöht werden, fallen aber im Laufe der Zeit wieder ab. Die Qualität der humoralen Antwort gegenüber dem Ursprungsisolat und der Omikron-Variante unterscheidet sich deutlich hinsichtlich der Stabilität der gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe, mit deutlich stabileren Komplexen mit dem Wuhan-Isolat und Delta-Variante im Vergleich zur Omikron-Variante - auch nach der vierten Impfung (Hein et al.[29], Hastert et al.[30]). <u>SARS-CoV-2 Omikron-angepasste Impfstoffe (Folien 7-9 der Anlage 5)</u> Experimentelle Daten aus Mäusen zeigen, dass eine Boosterimpfung mit dem monovalenten BA.1-Omikron-angepassten mRNA-Impfstoff von Moderna im Gegensatz zur Boosterimpfung mit dem monovalenten gegen das Wuhan-Isolat gerichteten Impfstoff zu einem deutlichen Anstieg der Omikron-spezifischen neutralisierenden Antikörpertiter führt. Die Titer der gegen das Wuhan-Isolat und die Varianten Beta und Delta gerichteten Antikörper werden jedoch durch Boosterimpfung mit einem monovalenten BA.1-Omikron-angepassten mRNA-Impfstoff erhöht (Ying et al.[31]). Zudem zeigen die Untersuchungen, dass eine Boosterimpfung mit einem bivalenten (Antigen der Wuhan- und Beta-Variante) Impfstoff zu einem Anstieg der neutralisierenden Antikörper sowohl gegen das Ursprungsisolat als auch gegen die Varianten Beta, Delta und Omikron führt und belegen somit, dass der Ansatz, einen bivalenten Impfstoff als Booster einzusetzen, grundsätzlich zu einem Varianten-übergreifenden Anstieg der Antikörperantwort führt (Chalkias et al.[32]). Daten zu bivalenten Wuhan/Omikron-Impfstoffen liegen noch nicht vor, werden aber in laufenden klinischen Prüfungen erhoben. <u>Pan-Sarbecovirus / -Coronavirus Impfstoffe (Folie 10-11 der Anlage 5)</u> Herr Professor Hildt gibt zu bedenken, dass es sich bei den Coronaviridae um eine sehr große Familie handelt und dass es innerhalb der Gattung der Betacoronaviren und speziell innerhalb der Subgattung der Sarbecoviren eine Reihe potenziell hoch-

[29] Hein et al. 2022 PMID: 35632552
[30] Hastert et al. 2022 PMID: 35632550
[31] Ying et al. 2022 https://doi.org/10.1101/2022.02.07.479419
[32] Chalkias et al. 2022 https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1555201/v1

	pathogener Erreger gibt. Auch diese könnten theoretisch vom Wirtstier (z.B. Fledermäuse) auf den Menschen übertragen werden. Daher werden verschiedene Impfstoffentwicklungen vorangetrieben, die zum einen auf SARS-CoV-2-variantenübergreifenden Schutz und zum anderen auf einen Schutz gegen alle Vertreter des Subgenus *Sarbecovirus* abzielen. Nur in wenigen Ansätzen wird die Entwicklung Beta-Coronavirus-spezifischer Impfstoffe angestrebt. Eine Übersicht verschiedener Impfstoffkandidaten ist auf Folie 11 der angehängten Präsentation dargestellt (aus Dolgin et al.[33]). <u>Nanopartikel-basierte Impfstoffe (Folie 12-16 der Anlage 5)</u> Ein Teil der Impfstoffentwicklungen gegen Coronaviren basiert auf der Immunisierung mit in Nanopartikel verpacktem oder auf Nanopartikel präsentierten Antigenen. Zur Herstellung Ferritin-basierter Nanopartikel kann das Oligomer Ferritin enzymatisch oder chemisch mit Antigenen auf seiner Oberfläche beladen werden. Dies führt zu einem Nanopartikel, das repetitiv das Antigen in hochgeordneter Struktur enthält. Dies stellt eine theoretisch optimale Voraussetzung für die Induktion einer robusten B-Zellantwort dar. Die verwendeten Antigene können SARS-CoV-2-Spikeproteine sein, die entsprechend verändert wurden, so dass relevante Epitope konserviert und exponiert sind, um eine Varianten-übergreifende Immunantwort auszulösen (Li et al.[34]). Ein anderer Ansatz beruht darauf, Ferritin-Partikel mit verschiedenen Antigenen zu koppeln (Mosaikpartikel), wobei es sich um verschiedene Antigene des gleichen Virus (monovalent) oder um Antigene verschiedener Viren (oligovalente Mosaikpartikel) handeln kann. Experimentelle Daten aus Tiermodellen belegen, dass die Immunisierung mit monovalenten SARS-CoV-2-Ferritin-Nanopartikel zur Induktion neutralisierender Antikörper führt, die sowohl gegen das Ursprungsisolat und Varianten des SARS-CoV-2 als auch gegen SARS-Co-V-1 gerichtet sind. Der passive Transfer solcher Antikörper in naive Tiere schützt vor Erkrankung nach SARS-CoV-Infektion (Joyce et al.[35]). Eine Arbeit aus dem Paul-Ehrlich-Institut belegt die Anwendbarkeit Zellmembran-permeabler Hepatitis-B-Virus-Capsid-basierter Partikel, die mit verschiedenen Antigenen beladen werden können, zur robusten Induktion spezifischer T- und B-Zell-Antworten (Akhras et al.[36]). Mit dieser Technologie werden Mosaikpartikel hergestellt, die Spikeproteine verschiedener SARS-CoV-2-Varianten tragen. Ein weiteres Anwendungsbeispiel bei SARS-CoV-2-Impfstoffentwicklung ist MigVax-101. Der Impfstoffkandidat beruht auf der Verwendung der nicht-toxischen, hitze-labilen Untereinheit B des Enterotoxins von *Eschericha coli* (LTB). Die zur oralen Anwendung vorgesehene Vakzine enthält eine Mischung aus LTB, der rezeptorbindenden Domäne (RBD) des SARS-CoV-2-Spikeproteins und Fusionsproteinen aus LTB und SARS-CoV-2-Nukleokapsidproteinen und soll durch rezeptorvermittelte mukosale Aufnahme zu einer robusten lokalen humoralen und zellulären Immunantwort führen. Zurzeit befindet sich diese Entwicklung noch in der präklinischen Phase.

[33] Dolgin et al. 2022 PMID: 35440811
[34] Li et al. 2022 https://doi.org/10.1101/2022.01.26.477915
[35] Joyce et al. 2021 PMID: 34919799
[36] Akhras et al. 2017 PMID: 28851900

	<u>Effektivität des BNT162b2 Impfstoffs gegenüber Omikron in Kindern (Folien 17-19 der Anlage 5)</u> Daten einer Publikation zu Comirnaty von Dorabawilla und Kollegen (Dorabawilla et al.[37]) zeigen, dass die Effektivität (VE) des COVID-19-Impfstoffs hinsichtlich SARS-CoV-2-Infektion bei 5-11-jährigen Kindern mit steigendem Anteil der Omikronvariante in der Zirkulation deutlich abfiel (Anteil Omikron 19%: VE 68%, Anteil Omikron 99%: VE 12%). Bei älteren Kindern (12-17 Jahre) war dieser Abfall nicht so deutlich ausgeprägt. Ursachen hierfür könnten die geringere Menge des applizierten Impfstoffs oder spezielle Eigenschaften des kindlichen Immunsystems in der Altersgruppe der 5-11-Jährigen sein. In Zukunft wird auch die Zulassung von pädiatrischen Dosierungen der COVID-19-mRNA-Impfstoffe für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren angestrebt. Erste Daten aus Studien zur Sicherheit belegen, dass bei einer Anwendung von 3µg mRNA in dieser Altersgruppe kein besorgniserregendes Nebenwirkungsprofil zu beobachten ist (Comirnaty, CoVacU5 Studie, Töpfner et al.[38]). Weiterhin gibt der Hersteller dazu auf seiner Website bekannt, dass in einem Zeitraum, in dem Omikron die dominante Variante darstellte, die Wirksamkeit gegen COVID-19 nach drei Impfdosen bei 80,3% lag. <u>Strategien zur Kontrolle einer SARS-CoV-2-Infektion (Folien 20-22 der Anlage 5)</u> Neben der Entwicklung von Impfstoffen können Ansätze, die bereits in einer frühen Phase einer Pandemie die Replikation und Verbreitung eines Virus limitieren, einen wichtigen Beitrag zur Pandemiekontrolle leisten. Aus Arbeiten zum Zikavirus ist bekannt, dass die Hemmung des EGF (*epidermal growth factor*)-Rezeptors oder PIM-Kinasen über Aktivierung der angeborenen Interferonantwort ein antiviraler Effekt ausgelöst werden kann. *In-vitro*-Untersuchungen mit SARS-CoV-2 zeigen ebenfalls einen starken antiviralen Effekt (Reduktion der Virusreplikation) durch Anwendung entsprechender Inhibitoren, die somit möglicherweise einen interessanten pharmakologischen Ansatz zur Kontrolle des Virus in der Pandemie darstellen.
TOP 7 SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper	
Anlage 6 Folien TOP 7	Der Leiter der Abteilung Immunologie, Herr Professor van Zandbergen, berichtet über die Anwendung monoklonaler Antikörper in der Therapie der SARS-CoV-2-Infektion. Dabei ist zwischen Antikörpern, die gegen Mediatoren des durch SARS-CoV-2 ausgelösten Zytokinsturms (anti-inflammatorische Antikörper) und solchen, die gegen das SARS-CoV-2 selbst gerichtet sind (passive Immunisierung), zu unterscheiden. Hinsichtlich der anti-inflammatorischen monoklonalen Antikörper finden zum Teil Produkte Anwendung, die bereits für andere Indikationen zugelassen waren (*repurposing*), während andere im Zuge der SARS-CoV-2-Pandemie neu entwickelt wurden, sich aber zum Großteil noch in klinischer Entwicklung befinden. Dazu gehören Antikörper gegen Zytokinrezeptoren, Komplementfaktoren, Proteine entzündlicher Signalkaskaden und Mediatoren von Entzündungsprozessen. Eine Auflistung dieser Produkte inklusive des aktuellen Entwicklungsstadiums findet sich auf Folie 4 der Anlage 6.

[37] Darabawilla et al. 2022 https://doi.org/10.1101/2022.02.25.22271454
[38] Töpfner et al. https://doi.org/10.1101/2022.05.17.22275005

	Mit dem Auftreten neuer Virusvarianten veränderte sich die Effektivität der zur Therapie und/oder Prophylaxe angewendeten in der EU zugelassenen SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörper: So sind Casirivimab/Imdevimab und Regdanvimab gegen Wuhan-Isolat und Deltavariante, aber nicht gegen die Omikronvariante effektiv, während Sotrovimab noch begrenzt gegen Omikron-BA.2-neutralisierend wirkt, aber nicht mehr gegen BA.5, gegen das Tixagevimab/Cilgavimab noch begrenzte Neutralisierungswirkung zeigte (vgl. Folie 5 der Anlage 6). In der Entwicklung befindliche monoklonale SARS-CoV-2 neutralisierende Antikörper wie COR101 und DZIF-10C aus nationalen Projekten zeigen teilweise neutralisierende Wirkung gegen die Omikronvariante. Auch wenn zum Teil ausführliche Daten verschiedener monoklonaler Antikörper zur Neutralisationsaktivität gegenüber SARS-CoV-2-Varianten aus der Literatur vorliegen, können regulatorische Entscheidungen nur aufgrund von Daten getroffen werden, die mit dem vom Hersteller selbst hergestellten Produkt erhoben wurden (vgl. Folie 6 der Anlage 6). Auch im Hinblick auf monoklonale Antikörper hat das PEI im Zusammenhang mit COVID-19 viele zusätzliche regulatorischen Aufgaben bewältigt (zentrale Zulassungen im Rolling-Review-Verfahren, Bewertungen nach MedBVSV[39] oder Artikel 5(3)[40], nationale und EMA-Beratungsgespräche, Politikberatung und Erstanträge zu klinischen Prüfungen; vgl. Folie 7 der Anlage 6).
TOP 8 Sensitivität von CoV-2 Antigeschnelltests bei Omikron und Delta	
Anlage 7 Folien TOP 8	Herr Dr. Scheiblauer, Leiter des Prüflabors für In-vitro-Diagnostika PEI-IVD, berichtet zunächst über die seit Oktober 2020 zusammen mit RKI durchgeführten Arbeiten zur experimentellen Evaluierung der Sensitivität von SARS-CoV-2-Antigenschnelltests. Mit Stand 05.05.2022 wurden von >600 nach Coronavirus-Test-VO registrierten Tests 252 Tests von PEI/RKI evaluiert. Dabei wurde die Nachweisempfindlichkeit in einem standardisierten System mittels eines Evaluierungspanels aus Nasenabstrichen (vor Auftreten der Gammavariante des SARS-CoV-2) mit unterschiedlicher Viruskonzentration hinsichtlich Minimalkriterien (75% Erkennung bei Ct-Wert 25) überprüft. 80% der geprüften Tests erfüllten die Minimum-Sensitivität (vgl. Folie 2 der Anlage 7). Die Omikronvariante des SARS-CoV-2 trat in Deutschland im Dezember 2021 auf und zirkuliert dominant seit Beginn 2022. Diese Variante zeigt mehr als 30 Mutationen im Bereich des Spikeproteins, einhergehend mit einer Immunevasion, erhöhter Übertragungsrate und einer besseren Vermehrungsfähigkeit im Vergleich zum Ursprungsisolat. Dagegen sind im Nukleokapsidprotein nur vier Mutationen feststellbar, wovon zwei bereits in vor Omikron zirkulierenden Varianten aufgetreten sind. Das Zielantigen der meisten SARS-CoV-2-Antigentests ist das Nukleokapsidprotein (98,8%) und lediglich 1,2% der Tests weisen Spikeprotein oder Spikeprotein und Nukleokapsidprotein nach (Folie 3 der Anlage 7). Trotz dieser Tatsache gab es aufgrund der schnellen Ausbreitung der Omikronvariante Diskussionen zur Zuverlässigkeit der Tests, wobei in Mitteilungen der US-FDA und in einigen Veröffentlichungen vor einer Unterbestimmung der SARS-CoV-2-Omikronvariante gewarnt wurde (Folie 4 der Anlage 7).

[39] Verordnung zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Produkten des medizinischen Bedarfs bei der durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursachten Epidemie
[40] Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004

	Eigene Untersuchungen (PEI/RKI) zur Erkennung der Omikronvariante wurden exemplarisch an einer Stichprobe von 20 Antigenschnelltests durchgeführt, die die Sensitivitätsbreite der zuvor positiv evaluierten Tests repräsentierte. Die Untersuchung wurde sowohl mit Pools aus Patientenabstrichen (SARS-CoV-2 Delta vs. Omikron, RKI), als auch mit inaktiviertem Virus (Zellkulturüberstand, Wuhan vs. Omikron, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr) durchgeführt. Dabei wurden Sensitivitätsunterschiede der Tests hinsichtlich Omikronvariante mit den Ergebnissen der korrespondierenden Tests in der früheren Evaluierung mit den Prä-Omikron-Varianten verglichen. Eine Abfrage des Testdesigns (detektierte Zielregion des Nukleokapsidproteins) bei den Herstellern erlaubte die Übertragung der Ergebnisse auf weitere Tests mit ähnlichem Design („Bridging"; vgl. Folie 5 der Anlage 7). Die Sensitivität der 20 ausgewählten Tests war zwischen Delta- und Omikron-positiven klinischen Abstrichproben und auch mit dem früheren Evaluierungsergebnis vergleichbar (Folien 6 und 7 der Anlage 7). Das inaktivierte Virus (Zellkulturproben) der Omikronvariante wurde ebenfalls vergleichbar gut zum inaktivierten Virus (Wuhan) nachgewiesen (Folie 8 der Anlage 7). Infolgedessen korrelierte die Rangfolge der ausgewählten Tests hinsichtlich der Sensitivität gegenüber der Omikronvariante mit der Rangfolge hinsichtlich der in der ersten Evaluierung ermittelten Sensitivität („Prä-Omikron; Folie 9 der Anlage 7). Weitere Veröffentlichungen von Forschungsgruppen sowie öffentlichen Institutionen (WHO, UK Health Security Agency) belegen ebenfalls die Erkennung der Omikronvariante des SARS-CoV-2 durch die Antigenschnelltests (vgl. Folie 10 der Anlage 7). Die Diskrepanz zu anderslautenden Meldungen und Berichten könnte in Unterschieden in der Kinetik der SARS-CoV-2-Infektion zwischen den Varianten oder in einer mehrheitlich geänderten Reaktionslage der Infizierten nach flächendeckend durchgeführten Impfungen begründet sein. Im Hinblick auf das „Bridging" der Ergebnisse der 20 ausgewählten Tests auf weitere Tests werden die Positionen der Mutationen im Nukleokapsidprotein der SARS-CoV-2-Varianten Gamma, Delta und Omikron (Folie 13 der Anlage 7) veranschaulicht. Die Abfrage zum Testdesign (Zielregion/-protein, Stand 30.05.2022) bei den Herstellern ergab, dass in 90% der Tests der Nachweis über Regionen erfolgt, die nicht von Omikronmutationen betroffen sind. In der Folge erhielten diese Tests in der BfArM/PEI-Liste das Merkmal „Omikron-Erkennung entsprechend Bridging-Prüfung des PEI"). Bei 7,5% der Tests sind die Zielregionen von Omikronmutationen betroffen. Ein Teil dieser Hersteller hat die Tests bereits hinsichtlich Erkennung der Omikronvariante validiert und erhielt in der Liste das oben genannte Merkmal zur Omikronerkennung (Folien 14-19 der Anlage 7). Aufgrund von Verzögerungen in der Implementierung (unter anderem bei der Designation benannter Stellen) der Verordnung (EU) 2017/746 über In-Vitro-Diagnostika gibt es auch nach dem Geltungsbeginn (26.05.2022) Übergangsregelungen für die Hersteller von selbst-zertifizierten SARS-CoV-2-Antigentests, die es ihnen erlaubt, in einer dreijährigen Übergangszeit ihre Produkte in Verkehr zu bringen. Wie unter TOP 3 erwähnt, plant das PEI eine Bewerbung als EU-Referenzlabor für bestimmte *Scopes* (EURL; *EU reference laboratory in the field of diagnostic medical devices*), sobald die Ausschreibung seitens des EU-Kommission erfolgt ist.

TOP 9 Abschlussdiskussion
Herr Professor Hengel dankt allen Referenten für den Einblick in die wichtige Arbeit, die das Paul-Ehrlich-Institut leistet, und bedankt sich bei den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats für die investierte Zeit und Arbeit. Die nächste Sitzung wird im Herbst des Jahres 2022 stattfinden. Herr Professor Cichutek bedankt sich für die wertvolle, offene Diskussion im Rahmen des Wissenschaftlichen Beirats, sowie die Unterstützung und Hilfe des Wissenschaftlichen Beirats unter anderem durch Kommunikation von Informationen zu Stellenbesetzungen in der wissenschaftlichen Gemeinschaft. Das Paul-Ehrlich-Institut steht besonders im Rahmen der Pandemie weiterhin im Fokus und ist dankbar für die konstruktive Unterstützung durch den Wissenschaftlichen Beirat.

Prof. Dr. Hartmut Hengel

Freiburg, den 16.12.2022