

[www.pei.de](http://www.pei.de)

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.

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

## Presse-Briefing 22.04.2020

# Erste klinische Prüfung eines COVID-19- Impfstoffs in Deutschland genehmigt

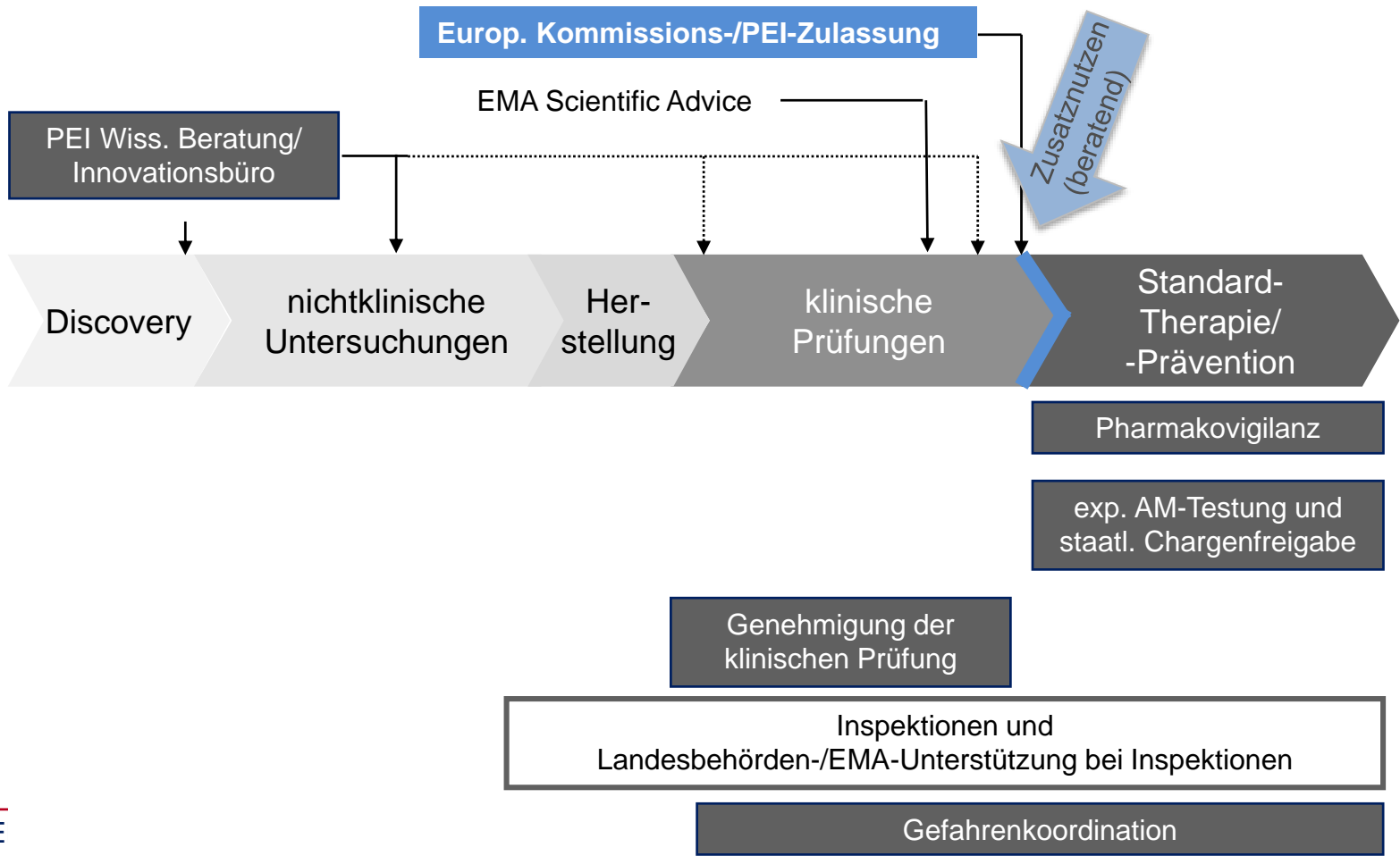
Prof. Dr. Klaus Cichutek, Präsident





- Rolle des Paul-Ehrlich-Institut bei der Impfstoff-Regulation (Paul-Ehrlich-Institut)
- Grundzüge der Genehmigung der klinischen Prüfung (Paul-Ehrlich-Institut)
- Studienplanung (BioNTech)
- Ausblick (Paul-Ehrlich-Institut)
- Fragen

# Paul-Ehrlich-Institut schützt PatientInnen & unterstützt Arzneimittelentwicklung



# Beratung durch Paul-Ehrlich-Institut beschleunigt die COVID-19-RNA-Impfstoffentwicklung



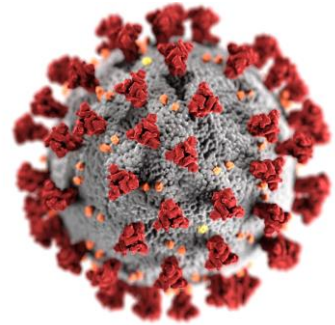
- Nationale wissenschaftliche Beratung  
Früh, über den gesamten Entwicklungsweg, unkompliziert
- Hinführung zum Scientific Advice der EMA (Europäische Arzneimittelagentur)  
In später Entwicklungsphase -> Vorbereitung Zulassungsantrag
- Forschung im PEI  
Sicherheit und Schutz von Impfstoffplattformen
- Internationale Harmonisierung: EMA, WHO, ICMRA, HMA, ...

# Genehmigung einer Phase I/II-Impfstoffprüfung in DE

## Voraussetzungen



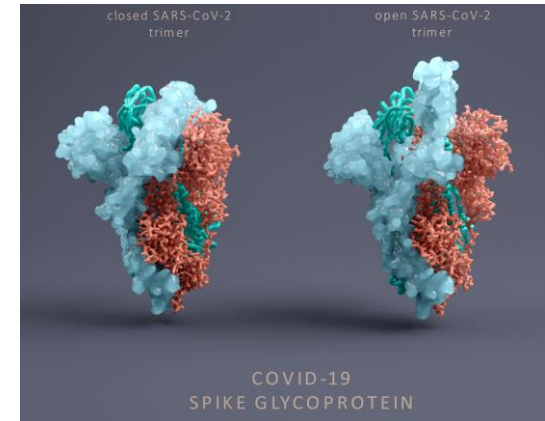
- Wahl einer Impfstoffplattform
  - Unterschiedliche RNA-Technologien
  - klinische Erfahrungen mit RNA-Tumorimpfstoffen zur Therapie liegen vor
- Entdeckung des Immunschutz ergebenden Erregerbestandteils
  - Aus MERS-Coronavirusforschung: Spikeprotein des SARS-CoV-2
  - Spikeprotein oder ein Teil davon wird Antigen (Wirkstoff im Impfstoff)
- Modifizierung der Erbinformation (Bauplan) für die Bildung des Antigens
  - RNA des modifizierten Spikeproteins (Prä-Fusionskonformation)
  - RNA der an den Zellrezeptor bindenden Domäne (RBD) des Spikeproteins



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



- Qualitätsgesicherte Herstellung der RNA
  - Synthese durch In-vitro-Transkription mit DNA als Template
  - Herstellung in größerem Maßstab (Up-Scaling) für Phase 1/2
- Formulierung des Impfstoffs und Abfüllung  
RNA + LNP (Lipid-Nanopartikel, wasserlöslich)
- Chargenprüfung beim Hersteller
  - Identität der RNA (korrekte Sequenz)
  - Spezifikation: Anteil RNA im Impfstoff, Anteil von Hilfsstoffen



# Genehmigung einer Phase I/II-Impfstoffprüfung in DE präklinische Untersuchungen



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



# Genehmigung einer Phase I/II-Impfstoffprüfung in DE

## klinische Prüfung



- Ziel: Sicherheit, Verträglichkeit, Immunantwort
  - Immunogenität: Erzeugung der Immunantwort gegen das Spikeprotein bzw. RBD
  - Dosierung (Menge RNA pro Dosis)
  - Impfschema festgelegt (einmalige bzw. zweimalige Impfung (zeitlicher Abstand Tag 1 und 22))
- Arzneimittelsicherheit
  - generelle Verträglichkeit (Fieber, Kopfschmerz, Unwohlsein,...)
  - lokale Verträglichkeit (Hautrötung, Hämatom;...)
- Pharmakologie und –kinetik, Immunantwort
  - Antikörpernachweis
  - Verhältnis neutralisierende zu nur bindenden Antikörpern
  - Balance der Immunantwort (Th1 vs. Th2)
- Ca. 200 Personen, kein Kontrollarm



# Genehmigung einer Phase I/II-Impfstoffprüfung in DE

## Besonderheiten der klinische Prüfung: Beginn mit Teil A



- Gesunde Erwachsene 18 bis 55 Jahre in Teil A und Teil B
- Risikopersonen in Teil B (Personen >55 Jahre alt, gesund oder mit Vorerkrankungen)
- Interim-Bericht vor PEI-Genehmigung der Teil B-Studie
- Ca. 200 Personen in Teil A, ca. 500 Personen in Teil B
  
- Zytokinprofil im Blut
- Neutralisierende Antikörper, bindende Antikörper
- Keine besonderen Risiken bei RNA-Impfstoffen erkennbar (ADE und ERD; Tiermodelle auf WHO-Ebene in Diskussion)
  
- Vor Phase 2 werden weitere Daten zu ADE und ERD am Tier vorgelegt

# Laufende klinische Prüfungen weltweit präventive spezifische CoV-2-Impfstoffe



Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	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	COVID-19	Phase 2 ChiCTR2000031781 Phase 1 ChiCTR2000030906	Ebola
DNA	DNA plasmid vaccine Electroporation device	Inovio Pharmaceuticals, U.S.A.	COVID-19	Phase 1 NCT04336410	Lassa, Nipah , HIV Filovirus, HPV Cancer indications Zika, Hepatitis B
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID, U.S.A.	COVID-19	Phase 1 NCT04283461	multiple candidate vaccines
Non-Replicating Viral Vector	chAdenovirus Type 3 Vector	Oxford Univ., UK	COVID-19	Phase 1	Ebola
RNA	LNP-encapsulated mRNA, saRNA	BioNTech, Germany	COVID-19	Phase 1/2	multiple candidate vaccines