

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Federal Institute for Vaccines
and Biomedicines



// ZWEIJAHRESBERICHT Biennial Report 2017/2018



Editorial

Editorial



Liebe Leserin, lieber Leser,

der Zugang zu wirksamen und sicheren Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln deckt einen grundlegenden menschlichen Bedarf – vergleichbar mit der Versorgung mit sauberem Trinkwasser. Dafür engagieren sich die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) mit großer Sachkenntnis und Innovationskraft – in Deutschland, Europa und weltweit!

Wir begleiten biomedizinische Arzneimittel wissenschaftlich und regulatorisch von der ersten Entdeckung bis zur Zulassung und Versorgung von zu impfenden Personen sowie Patientinnen und Patienten. Biomedizinische Arzneimittel wirken präventiv als Impfstoffe, diagnostizieren und therapiieren Allergien, sind als Blutprodukte unerlässlich. Und sie bieten neue Therapieansätze, schwere und bisher nicht behandelbare Krankheiten wie Krebs und Autoimmunerkrankungen effektiv zu bekämpfen. Gentherapien bergen sogar das Potenzial, erblich bedingte Krankheiten ursächlich zu behandeln und manchmal zu heilen.

Wollen Sie mehr darüber wissen? Wir informieren Sie in Interviews und Artikeln über Strategien und Forschung, die Herausforderungen unserer regulatorischen Arbeit und die Organisation des PEI. Unser Zweijahresbericht stellt Ihnen auch die Menschen vor, die mit ihrer Arbeit am PEI zu unserer Gesundheit beitragen. Ein Daten- und Faktenteil gibt Überblick über Forschungsprojekte, Zulassungsleistungen, Finanzen und Publikationen.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Präsident President Prof. Klaus Cichutek

Dear reader,

Access to effective, safe vaccines and biomedicines fulfils a basic human need – comparable to the supply of clean drinking water. The staff members of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI), with their great expertise and capacity for innovation, are committed to ensuring this access – in Germany, Europe and worldwide!

We oversee biomedicines on a scientific and regulatory level, from their initial discovery through to their marketing authorisation and supply to patients and people being vaccinated. Biomedicines can be used preventively as vaccines, can diagnose and treat allergies, and are indispensable in the form of blood products. They also offer new therapeutic approaches for effectively combating serious and previously untreatable diseases, such as cancer and autoimmune disorders. Gene therapies even have the potential to treat the causes of and in some cases cure hereditary diseases.

Would you like to know more? In the interviews and articles in this report you will find information on strategies and research, the challenges of our regulatory work and the organisation of the PEI. Our biennial report will also introduce you to the people making a contribution to our health through their work at the PEI. A facts and figures section gives an overview of research projects, marketing authorisation services, finance and publications.

I hope you enjoy reading it!

Inhaltsverzeichnis

Contents

Editorial Editorial	3
Die Zukunft gestalten Shaping the future	6-9

// MITEINANDER TOGETHER

Blut ist ein ganz besonderer Saft Blood is a juice of rarest quality	12-15
Expertin in allen Aspekten der Allergologie An expert in all aspects of allergology	16-18
Global denken Thinking globally	19-21
PEI-Abteilungsleiterin wechselt zum BMBF PEI division head moves to the BMBF	22
Produktprüfung auf höchstem Niveau Product testing at the highest level	23
Regulation innovativer Gentherapien Regulation of innovative gene therapies	24
Lebensmittelallergien im Fokus Focus on food allergies	25
Zu Gast im PEI: Paul-Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preisträger Guests at the PEI: winners of the Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize	26
Langener Wissenschaftspris: Die Mülltrennung des Immunsystems unter der Lupe Langen Science Prize: Spotlight on the immune system's waste separation	27
Nächste Forschergeneration am Start Next generation of researchers starting out	28-29

// FORSCHUNG RESEARCH

Das Hepatitis-C-Virus – Sauerstoffradikale und Autophagie The hepatitis C virus – oxygen radicals and autophagy	32-33
Linientreue Vektoren für gezielte Genexpression in Blutplättchen Lineage-specific vectors for targeted gene expression in blood platelets	34-35
Auf dem Weg zu Universal-Grippeimpfstoffen? Towards universal flu vaccines?	36-37
Einem janusköpfigen Blutbestandteil auf der Spur On the trail of a Janus-headed blood Component	38-39
CAR-T-Zell-Arzneimittel – die Herausforderungen sind groß CAR T cell medicinal products – the challenges are huge	40-41
Bakteriengeißeln als Adjuvanzien für Impfstoffe gegen Allergien Bacterial flagella as adjuvants for vaccines against allergies	42-43

// INTERNATIONALE ARBEIT INTERNATIONAL WORK

Gut aufgestellt für den Brexit: PEI übernimmt UK-Verfahren und -Prüfungen Well positioned for the Brexit: PEI takes on UK procedures and tests	46-47
IPES: Thinktank der Allergologie IPES: Allergology think tank	48-49
Wissenstransfer zum Aufbau regulatorischer Strukturen Transfer of knowledge for the creation of regulatory structures	50-53

// REGULATION REGULATION

Apotheker fälscht Krebsarzneimittel: PEI-Untersuchungen bestätigen Betrug Pharmacist adulterates cancer drugs: PEI investigations confirm fraud	56-57
Vor Körben und Schirmen – adaptive Studienkonzepte für innovative Krebstherapien Baskets and umbrellas – adaptive study designs for innovative cancer therapies	58-59
Therapieallergene-Verordnung trägt Früchte Therapy Allergen Ordinance bears fruit	60-61
Neue Therapieoptionen in der Hämophiliebehandlung New options for the treatment of haemophilia	62-63
Generationswechsel bei der EDQM Generational change at the EDQM	64-65
Weniger Tierversuche in der Arzneimittelprüfung – erneuter Erfolg für die Bundesinstitute Reduced use of animals in medicines testing – another success for the German federal institutes	66-67
Ein gutes Team: Zulassung und Prüfung A good team: marketing authorisation and testing	68-69
Innovationen in der Veterinärmedizin Innovations in veterinary medicine	70-71
Drei in einem: Multiplex-Test etabliert Three in one: multiplex test established	72-73
Nebenwirkungen online melden Reporting adverse reactions online	74-75

// ORGANISATION ORGANISATION

PEI erneut erfolgreich im Benchmarking der europäischen Arzneimittelagenturen PEI again successful in the Benchmarking of European Medicines Agencies	78-79
Was bedeutet Digitalisierung für die Öffentlichkeitsarbeit? What does digitalisation mean for public relations?	80-81
Neubau in Langen steht fest Definitive plan for new building in Langen	82
Organisationsuntersuchung für ein zukunftsfähiges PEI Organisational review for a future-proof PEI	83
Digitalisierung weit fortgeschritten Digitalisation at an advanced stage	84-85
Zentralsterilisation: Upgrade der PEI-Infrastruktur Central sterilisation facility: upgrading the PEI's infrastructure	86-87
Abteilungen Divisions	88-107
Personalia Personnel	108-109
Organigramm Organisational chart	110-111

// DATEN & FAKTEN DATA & FACTS

Drittmittelprojekte Externally funded Projects	112-113
Haushalt / Finanzen Procurement / Finances	114
Leistungen Performance	115-119
Publikationen Publications	120-134
Impressum Publishing Information	138

Die Zukunft gestalten

Shaping the future



Vizepräsident Prof. Stefan Vieths

Präsident Prof. Klaus Cichutek

Rasante Fortschritte bei biomedizinischen Arzneimitteln, ein sich ständig änderndes Umfeld mit wachsenden Anforderungen – das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) stellt sich zukunftsfähig auf.

Rapid advances in biological medicinal products, a constantly changing environment with ever growing demands – the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ensures its future viability.

Biomedizinische Arzneimittel entwickeln sich rasant.
Was bedeutet das für das PEI?

Professor Cichutek: Wir gestalten diese Entwicklung als forschendes Institut und zulassende Behörde aktiv mit! 2017/18 waren viele Innovationen in der Entwicklung und auf dem Weg zur Zulassung – und das PEI an vielen Verfahren beteiligt. Zwei erfolgversprechende CAR-T-Zelltherapeutika zur Behandlung von Leukämien und Lymphomen haben eine Zulassung durch die Europäische Kommission erhalten. Es gab eine Zunahme von Verfahren für weitere Gentherapeutika mit Adeno-assoziierten-Viren als Vektoren. So zum Beispiel für die ursächliche Behandlung der Hämophilie: Durch eingeschleuste Gene können Leberzellen fehlende Gerinnungsfaktoren selbst produzieren. Bereits jetzt steht ein monoklonaler Antikörper zur Verfügung, der einen Gerinnungsfaktor ersetzt – und rekombinant hergestellte Gerinnungsfaktoren der neuen Generation haben eine deutlich verlängerte Halbwertszeit. Auch Vektor-Impfstoffe finden immer mehr Anwendung. Prominentes Beispiel ist der Ebola-Impfstoff VSV-EBOV, der derzeit in der Demokratischen Republik Kongo zur Eindämmung der Ebola-Epidemie eingesetzt wird.

Biomedicines are undergoing a rapid development.
What does that mean for the PEI?

Professor Cichutek: As a research institute and licensing agency, we are playing an active part in shaping this development! In 2017/18, many innovations were being developed and were on the way to marketing authorisation, with the PEI being involved in a large number of procedures. Two promising CAR T cell therapeutics for treating leukaemia and lymphoma have been granted marketing authorisation by the European Commission. There was an increase in procedures for other gene therapies using adeno-associated viruses as vectors, e.g. for the causal treatment of haemophilia: thanks to inserted genes, liver cells can produce missing coagulation factors themselves. A monoclonal antibody is already available that replaces a coagulation factor – and next generation recombinant coagulation factors have a significantly extended half-life. Vector vaccines are also being used more and more. A prominent example of this is the Ebola vaccine VSV-EBOV, which is currently being used in the Democratic Republic of the Congo to contain the Ebola epidemic – the centralised marketing authorisation procedure will commence in 2019.

Professor Vieths: 2018 haben die ersten beiden Allergenprodukte eine Zulassung nach der Therapieallergenverordnung erhalten – ein wichtiger Meilenstein. Immuntherapien zur Behandlung von Nahrungsmittelallergien entwickeln sich rasant. Das PEI erhielt das erste zentrale Zulassungsverfahren für ein Therapieallergen gegen Erdnussallergie von der Europäischen Arzneimittelagentur.

Ganz Europa ist intensiv mit dem Brexit beschäftigt. Wie ist das PEI vorbereitet?

Cichutek: Wir haben uns gleich nach dem Referendum auf mögliche Szenarien eingestellt. Die Verfahren der Zulassungsbehörden des Vereinigten Königreiches – UK – wurden auf andere Mitgliedstaaten verteilt. Uns war klar: Als wichtiger europäischer Akteur muss das PEI Verantwortung übernehmen. Die Versorgung mit biomedizinischen Arzneimitteln in Deutschland und Europa darf durch den Brexit nicht gefährdet werden. Wir haben bisher 36 europäische Zulassungsverfahren für Human- und Veterinärarzneimittel von der UK-Arzneimittelbehörde sowie einige Chargenprüfungen übernommen.

Vieths: In Verbandsgesprächen und auf unserer Internetseite haben wir Unternehmen frühzeitig und regelmäßig darüber informiert, welche regulatorischen Aktionen sie rechtzeitig initiiieren müssen, damit keine kritischen Versorgungslagen entstehen.

Wie engagiert sich das PEI für globale Gesundheit?

Cichutek: International sind wir bestens vernetzt: Das PEI blickt auf eine lange Historie der vertrauensvollen Zusammenarbeit mit der WHO zurück. Einen wichtigen Beitrag zur globalen Gesundheit leisten wir durch unsere Teilnahme am Global Health Protection Programme – GHPP. In zwei Projekten, dem VaccTrain und dem BloodTrain, unterstützen am PEI regulatorisch ausgebildete, internationale Teams den Aufbau regulatorischer Strukturen in Subsahara-Afrika – und das sehr erfolgreich. Das Bundesministerium für Gesundheit – BMG – hat die Mittel deutlich aufgestockt, sodass wir unser Engagement intensivieren können.

Produktprüfung ist eine Kernkompetenz des PEI. Was hat sich hier getan?

Vieths: Die Produktprüfung ist auf dem neuesten Stand der Technik – und wir entwickeln sie kontinuierlich weiter. Durch ein effektives, national wie europaweit akkreditiertes Qualitätsmanagement können wir gerichtsfeste Daten produzieren. Damit gewährleisten wir nicht nur die Qualität biomedizinischer Arzneimittel, sondern können auch dazu beitragen, Fälschungen und Diebstähle aufzuklären.

Der Abteilung Mikrobiologie ist es gelungen, einen Multiplex-Test für die serologische Prüfung von Impfstoffen mit Tetanus-, Diphtherie- und Pertussis-Komponenten zu etablieren. Dadurch können wir die Chargen dieser wichtigen Impfstoffe schneller, genauer und ohne belastende Tierversuche prüfen. Seit 2018 ist der Test im laufenden Betrieb.

Professor Vieths: In 2018, the first two allergen products were granted marketing authorisation in accordance with the Therapy Allergen Ordinance – an important milestone. Immunotherapies for treating food allergies are developing at a rapid pace. The European Medicines Agency assigned the first central marketing authorisation procedure for a therapy allergen against peanut allergy to the PEI.

The whole of Europe is preoccupied with Brexit. How is the PEI prepared?

Cichutek: Straight after the referendum we positioned ourselves for the potential scenarios. The procedures of the UK medicines agencies were distributed to other Member States. It was clear to us that the PEI, as an important European player, had to assume responsibility. The supply of biomedicines in Germany and Europe must not be endangered by Brexit. So far, we have taken over 36 European marketing authorisation procedures and a number of batch tasks.

Vieths: In meetings with the relevant associations and on our website, we have regularly informed companies at an early stage about the regulatory actions they need to initiate in good time to ensure that critical supply situations do not arise.

How does the PEI demonstrate its commitment to global health?

Cichutek: On an international level, we have very good connections with other organisations: the PEI, with its commitment to global health, can look back on a long history of fruitful cooperation with WHO. We make an important contribution through our participation in the Global Health Protection Programme – GHPP. In two projects, VaccTrain and BloodTrain, two international teams who have received regulatory training at the PEI are supporting the establishment of regulatory structures in Sub-Saharan Africa – and are doing so very successfully. The Federal Ministry of Health – the BMG – has significantly increased its funding so that we can intensify our commitment.

Product testing is one of the PEI's core competences. What developments have there been in this area?

Vieths: Our product testing is state-of-the-art – and we are continually developing it further. Thanks to an effective quality management system which is accredited both nationally and on a European level, we can produce data that will stand up in court. This means that we not only ensure the quality of biomedicines, but we can also help detect counterfeiting and theft.

The Microbiology division has succeeded in establishing a multiplex test for the serological testing of vaccines with tetanus, diphtheria and pertussis components. This means we can test batches of these important vaccines faster, more accurately and without distressing animal testing. The test has been in operation since 2018.

Seit der Grippeaison 2018/19 sind tetravalente Influenza-Impfstoffe Standard. Welche Erfahrungen hat das PEI gemacht?

Cichutek: Die Umstellung von Produktion, Zulassung und Chargeprüfung auf Antigene von vier statt drei Influenzavirus-Stämmen verlief problemlos – 15,8 Millionen Dosen konnte das PEI für Deutschland freigeben. Doch bereits zu einem frühen Zeitpunkt waren alle Impfstoffdosen bei den Herstellern vorbestellt oder verteilt. Das PEI ermöglichte daraufhin Ärzten, Apothekern und der Öffentlichkeit, lokale Engpässe auf seiner Internetseite zu melden. Auf Hinweis des PEI stellte das BMG im November einen Versorgungsmangel fest. Das ermöglichte Großhändlern und Apothekern unter anderem, Grippeimpfstoffe aus dem EU-Ausland zu importieren, deren europäischen Zertifikate das PEI auf Anfrage als Service überprüft hat. Wir haben uns intensiv für die reibungslose Umstellung sowie für die Entlastung der knappen Versorgungssituation engagiert – eine besonders erfolgreiche Arbeit der Abteilungen Mikrobiologie und Virologie.

Wie entwickelt sich die Digitalisierung beim PEI?

Cichutek: Wir erleben zunehmend, dass die Öffentlichkeit sich für die Relevanz unserer Arbeit interessiert. Danach richten wir unsere Kommunikation aus. Wir bereiten wissenschaftliche Themen allgemeinverständlich auf, bieten FAQs zu den wichtigsten Themen an und nutzen die Reichweite digitaler Kanäle. Bürgerinnen und Bürger können uns auf Twitter, YouTube und LinkedIn erreichen. Dafür haben wir uns auch personell verstärkt. Wir leisten mit unserer regulatorischen und wissenschaftlichen Arbeit einen wertvollen Beitrag für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland, Europa und darüber hinaus. Das soll transparent bei den Menschen ankommen.

Vieths: Auch bei der Bearbeitung regulatorischer Prozesse hat die Digitalisierung Fortschritte gemacht. Seit 2018 müssen Unternehmen alle Zulassungsverfahren, ob national für Deutschland oder europäische Verfahren, elektronisch einreichen. Eine durchgängig elektronische Bearbeitung verschlankt und standardisiert Prozesse



President Prof. Klaus Cichutek

Since the flu season of 2018/19 tetravalent influenza vaccines have been the standard. What experiences has the PEI had?

Cichutek: The switch to using antigens for four influenza virus strains instead of three meant that production, marketing authorisation and batch testing had to be adapted accordingly; this was accomplished without any problems and the PEI was able to release 15.8 million doses for Germany. All the vaccine doses had, however, already been pre-ordered from the manufacturers or distributed at an early stage. The PEI then enabled doctors, pharmacists and members of the public to report local shortages on its website. In November, acting upon information from the PEI, the BMG issued a notification of a supply shortage. Among other things, this allowed wholesalers and pharmacists to import flu vaccines from other EU countries; the PEI provided a service whereby, on request, it checked the European certificates of these vaccines. We were intensively involved in the smooth transition and in relieving the difficult supply situation – an outstanding effort by the Microbiology and Virology divisions.

How is digitalisation progressing at the PEI?

Cichutek: We are increasingly finding that the public is interested in the relevance of our work and we are aligning our communications accordingly. We present scientific topics in a generally understandable way, offer FAQs on the most important issues and make use of the opportunities provided by digital channels. Members of the public can reach us on Twitter, YouTube and LinkedIn. We have also reinforced our personnel capacity in these areas. With our regulatory and scientific work, we make a valuable contribution to the health of the population in Germany, Europe and beyond. We need to convey this to people in a transparent manner.

Vieths: There has also been progress in digitalisation with regard to the handling of regulatory processes. Since 2018, companies have been obliged to submit all marketing authorisation procedures electronically, whether these be national procedures for Germany or European procedures. Fully electronic handling means that the processes are streamlined, standardised and transparent. The next step is the paperless handling of batch testing, from submission through to the electronic decision which can be downloaded. A precondition for digitalisation is the availability of high-performance information technologies and their continuous development.

What changes in personnel occurred in 2017/18?

Cichutek: In 2017/18 we appointed new staff to important management positions. Prof. Vera Mahler, a proven clinical expert, took over at the Allergology division. Since 2018, the Major Policy Issues, Coordination division has been headed by Dr Micha Nübling, who has returned to the PEI after a successful period at WHO and who is now overseeing our application to become an EU

und macht sie transparent. Der nächste Schritt ist die papierlose Bearbeitung der Chargenprüfung von der Einreichung bis zum elektronischen Bescheid als Download. Voraussetzung für die Digitalisierung sind leistungsfähige Informationstechnologien und deren kontinuierliche Weiterentwicklung.

Welche personellen Veränderungen gab es 2017/18?

Cichutek: 2017/18 haben wir wichtige Managementfunktionen neu besetzt. Prof. Vera Mahler übernahm als ausgewiesene klinische Fachexpertin die Abteilung Allergologie. Die Abteilung Grundsatzfragen, Koordination leitet seit 2018 Dr. Micha Nübling, der nach einem erfolgreichen Aufenthalt bei der WHO an das PEI zurückgekehrt ist und unsere Bewerbung als EU-Referenzlabor im Sinne der europäischen IVD-Verordnung vorantreibt.

2017 verglich die BEMA zum vierten Mal die Leistungen der europäischen Arzneimittelagenturen. Wie war das Ergebnis und was bedeutet es für das PEI?

Vieths: Beim 4. Europäischen Benchmarking – der BEMA – konnten wir unsere Bewertungen in den meisten Bereichen deutlich steigern. Von den Themen, die wir noch bearbeiten müssen, haben wir diejenigen identifiziert, die für uns prioritätär sind. Dazu gehören unter anderem digitale Prozesse und IT-Unterstützung sowie die PEI-weite Implementierung eines risikobasierten Ansatzes im regulatorischen Bereich. Die BEMA zeigt die Leistung des PEI im innereuropäischen Vergleich, ist aber auch eine Qualitäts-sicherung für unsere eigenen Prozesse.

Wie stellt sich das PEI für die nächsten Jahre auf?

Cichutek: Übergeordnetes Ziel ist es, die Zukunftsfähigkeit des PEI in einem sich ständig ändernden Umfeld mit wachsenden Anforderungen sicherzustellen. Dafür treiben wir den Maßnahmenplan, basierend auf der PEI-Strategie 2020, voran. Mit Unterstützung eines externen Beratungsunternehmens führen wir eine Organisationsuntersuchung durch, die 2019 in einer Personalbedarfsermittlung resultieren wird. Diese ist Voraussetzung, um ausreichend Stellen für die ständig wachsenden Amtsaufgaben zur Verfügung zu haben – und den großen Anteil von befristeten Beschäftigungen in die Entfristung zu führen. Dabei muss auch klar sein: Wir stellen wissenschaftliche Leistung bereit, die einen hohen Wert für Patientinnen und Patienten hat – und uns ermöglicht, unabhängig und auf Augenhöhe mit pharmazeutischen Unternehmen und international anerkannter Forschung zu agieren.

Vieths: Der Neubau des PEI ist zukunftsweisend: Energieeffizient, nach neuestem Stand der Technik, mit hochwertigen Laboren und Raum für moderne Arbeitsstrukturen. Die jüngste Entscheidung des BMG für den Standort Langen begrüßen wir sehr. Damit haben wir den Vorteil einer bewährten Infrastruktur und können basierend darauf Neues schaffen.



Vice President Prof. Stefan Vieths

reference laboratory in accordance with the European IVD Regulation. Some highly valued colleagues have retired. In this regard, we should in particular mention Prof. Rainer Seitz, who set up the Haematology / Transfusion Medicine division.

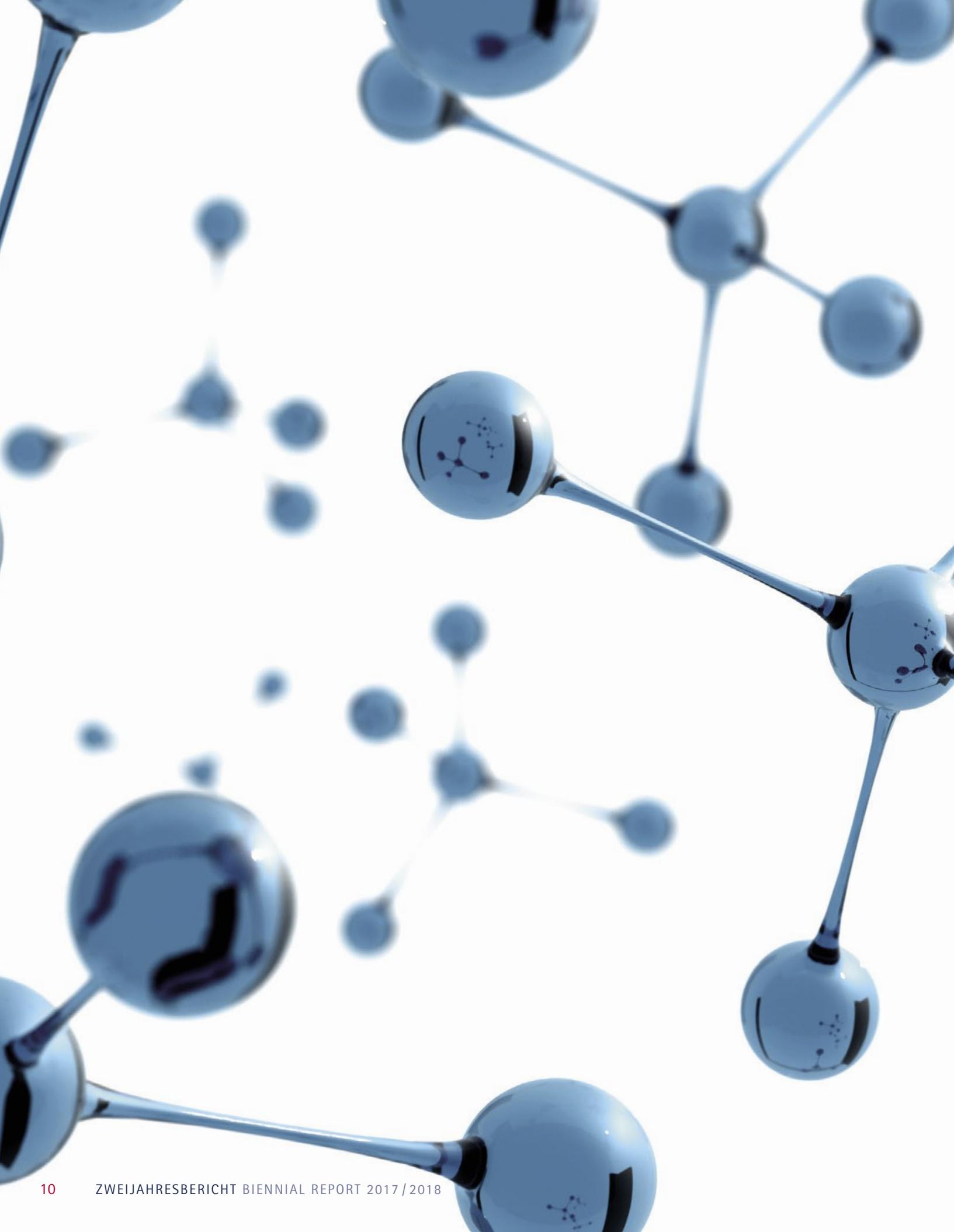
In 2017, BEMA compared the performance of European medicines agencies for the fourth time. What were the results and what does it mean for the PEI?

Vieths: In the 4th European Benchmarking – BEMA – we succeeded in significantly improving our assessments in most areas. Among the issues that we still need to work on, we have identified those that are a priority for us. These include digital processes and IT support, as well as the PEI-wide implementation of a risk-based approach in the regulatory area. BEMA shows the PEI's performance compared to other European agencies, but also acts as a quality assurance tool for our own processes.

How is the PEI positioned for the next few years?

Cichutek: The goal is to ensure the future viability of the PEI in a constantly changing environment with ever growing demands. To do this, we are promoting the action plan based on the PEI 2020 strategy. With the support of an external firm of consultants, we are carrying out an organisational review that in 2019 will result in a determination of staffing requirements. This is a prerequisite for having sufficient positions available for our ever-increasing official duties – and transforming most of the temporary positions into permanent ones. In this respect, we must also be clear that we perform scientific work that has a high value for patients – and which enables us to act independently and on an equal footing with pharmaceutical companies and internationally recognised research institutes.

Vieths: The PEI's new building is future-oriented: energy-efficient and state-of-the-art, with high-quality laboratories and space for modern working structures. We very much welcome the BMG's recent decision in favour of the Langen site. This gives us the benefit of a proven infrastructure, based on which we can create something new.





Miteinander
Together

Blut ist ein ganz besonderer Saft

Blood is a juice of rarest quality



Prof. Rainer Seitz baute die Abteilung „Hämatologie/Transfusionsmedizin“ am Paul-Ehrlich-Institut auf – und legte damit den Grundstein für wirksame und sichere Blutprodukte in Deutschland.

Prof. Rainer Seitz set up the "Haematology/Transfusion Medicine" division at the Paul-Ehrlich-Institut – and thereby laid the foundations for effective and safe blood products in Germany.

Herr Seitz, wie blicken Sie auf Ihre Zeit am PEI zurück?

Mit großer Zufriedenheit. Es gab sehr viele Entwicklungen und vieles ist gut geworden.

Wie kamen Sie zum PEI?

Nach Medizinstudium und Facharztausbildung arbeitete ich im Universitätsklinikum Marburg als Oberarzt und Leiter des Gerinnungslabors in der Hämatologie. Doch ich wollte mich weiterentwickeln. Da kam die Position am PEI mit der Aufgabe, die Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin aufzubauen, zur rechten Zeit.

Was waren die größten Herausforderungen?

Es gab große Probleme mit der Übertragung von Viruserkrankungen durch Blutprodukte, insbesondere mit HIV und Hepatitis-Viren. Zuvor war das Bundesgesundheitsamt (BGA) für Blutprodukte zuständig gewesen. 1994 gab es Fälle von HIV-Übertragungen bei Produkten einer Firma, die kommerziell Blutspenden sammelte und nicht testete. Da war durch den Blut/AIDS-Skandal in den 80er-Jahren die Gefahr einer Kontamination mit HIV längst

Prof. Seitz, how do you look back at your time at the PEI?

With a great deal of satisfaction. There have been many developments and a lot of things have turned out well.

How did you arrive at the PEI?

After studying medicine and completing my specialty training, I worked at the University Hospital of Marburg as a consultant and as head of the coagulation laboratory in Haematology. But I wanted to develop myself. Then the position at the PEI came along just at the right time, with the task of setting up the Haematology / Transfusion Medicine division.

What were the greatest challenges?

There were major problems with the transmission of viral diseases by blood products, especially with HIV and hepatitis viruses. Previously, the Federal Health Agency had been responsible for blood products. In 1994, there were cases of HIV transmissions in the products of a company that collected blood donations on a commercial basis but did not test them – even though the danger of contamination with HIV had long been known, as a result of

bekannt! Zu dieser Zeit war Horst Seehofer Gesundheitsminister und als das BGA auf die Krise nicht so konsequent reagierte, wie der Minister erwartete, hat er den Riesenkomplex BGA quasi über Nacht aufgelöst. Die Zuständigkeit für Blut und Blutprodukte ging 1994 an das PEI über, da es bereits damals ein großes Fachwissen bezüglich Virusinfektionen hatte.

Blut als natürliches Arzneimittel kann lebensrettend sein, aber bedarf einer sorgsamen Prüfung, damit es sicher ist.

Wie konnte das PEI diese Situation meistern?

Es ist mir gelungen, kurzfristig Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit dem entsprechenden Know-how zu gewinnen und zu binden. Alle packten mit an: Zwei Sattelschlepper mit Akten kamen aus dem BGA in Bonn nach Langen. Da die Akten nicht im PEI untergebracht werden konnten, mieteten wir zwei Büroetagen in einem nahe gelegenen Hotel – für Akten und Bearbeiter. Das BGA hatte die Zulassungsakten für Blutprodukte, die Ende der 70er-Jahre eingereicht worden waren, abgelegt, jedoch nicht weiter geprüft. Die Inhalte entsprachen nicht mehr dem Stand der Wissenschaft und Technik. Diese alten Unterlagen zu bearbeiten war nicht sachgerecht. Wir entschieden uns für die arbeitsaufwendige, fachlich saubere Strategie, neue, wissenschaftlich und qualitativ einwandfreie Zulassungen anzustreben – auch wenn der Weg lang war. Es ist uns gelungen, Transfusionsmediziner und Landesbehörden ins Boot zu holen. Denn diese mussten zunächst die Blutprodukte trotz nicht erteilter Zulassung weiter dulden. Eine ungute Situation, aber alle Beteiligten hatten die Nerven, das durchzu ziehen. Die Blutspendedienste haben sehr intensiv gearbeitet, um neue aussagefähige Unterlagen zu erstellen, die wir dann in die Zulassung überführen konnten. Es hat seine Zeit gedauert, doch der Erfolg gab uns recht.

Parallel entstand ein Netzwerk von Arbeitsgruppen. In vielen hatten Sie wichtige Funktionen.

Arbeitsgruppen und Gremien sind wichtige Foren, um Probleme zu verhandeln: Sie erarbeiten Leitlinien und stecken den Rahmen für die Regulation ab. So entstand in dieser Umbruchzeit der Arbeitskreis Blut – ein wichtiges Plenum für die Akteure der Blut-Community. Ich habe von Anfang an die Federführung der Untergruppe „Bewertung blutassoziierter Erreger“ übernommen. Die Gruppe findet im PEI statt und wir steuern sie – bis heute.

Ein weiteres wichtiges Gremium ist die Redaktionsgruppe, welche die Hämotherapie-Richtlinie der Bundesärztekammer erarbeitet. Das Transfusionsgesetz wertete 1998 die Richtlinie als verpflichtend auf und gab ihr gesetzlichen Status. Dort geht es um grundlegende Entscheidungen von langfristiger Bedeutung. Gleichzeitig muss die Richtlinie den anerkannten Stand der Wissenschaft spiegeln – und der ändert sich kontinuierlich. Sowohl die Erreger als auch die Technologie. Hier kommen wir ins Spiel, denn die Richtlinien werden im Einvernehmen, also in Abstimmung mit

the blood/AIDS scandal in the 1980s! Horst Seehofer was Minister of Health at that time and when the BGA did not react to the crisis as effectively as he expected, he dissolved the BGA, a massive organisation, almost overnight. The responsibility for blood and blood products was transferred to the PEI, as it already had a great deal of expertise in viral infections.

Blood can save lives as a natural medicinal product, but it requires careful testing to ensure it is safe.

How did the PEI cope with this situation?

I was able, at short notice, to recruit and retain staff with the necessary expertise. Everyone pitched in: two lorries full of files travelled from the BGA in Bonn to Langen. Since they couldn't be accommodated at the PEI, we rented two office floors in a nearby hotel – for both files and staff. The BGA had archived the marketing authorisation files for blood products that had been submitted in the late 70s, but had not examined them further. Their contents no longer corresponded to the current scientific or technical knowledge. It was not appropriate to process these old documents, so we opted for a laborious, but scientifically unimpeachable strategy and strove to implement new marketing authorisations of the highest quality – even though the road ahead was long. We managed to get transfusion doctors and the state authorities on board: for the time being they had to continue to accept blood products for which marketing authorisations had not been issued. Not an ideal situation, but everyone involved held their nerve and saw it through. The blood donation services worked very hard to create new meaningful documents that we could then incorporate into the marketing authorisation. It took time, but our eventual success proved that we had been right.

At the same time, a network of working parties came into being. You had an important role in many of them.

Working parties and committees are important forums for dealing with problems: they draw up guidelines and establish the framework for regulation. For instance, in this period of radical change the National Advisory Committee Blood was set up – an important forum for all the players in the blood community. From the start, I headed up the "Evaluation of Blood-associated Pathogens" subgroup. This group continues to meet at the PEI and we direct it.

Another important committee is the Drafting Group, which draws up the haemotherapy guidelines of the German Medical Association. In 1998 the German Transfusion Act made these guidelines mandatory and gave them legal status. They concern fundamental decisions with long-term significance. At the same time, the guidelines must reflect the current state of scientific knowledge – and that is constantly changing, both in terms of the pathogens and the technology. This is where we have a role to play, because the guidelines are drawn up and put into effect in consultation

dem PEI erarbeitet und in Kraft gesetzt. Spannungsfelder gab es insbesonders, wenn ethische Aspekte hineinspielten wie der Ausschluss bestimmter Risikogruppen. Gemeinsames Ziel war jedoch immer die Sicherheit von Blutprodukten auf höchstem Niveau – für Spender und Empfänger. Und hier haben wir viel erreicht: Die Sicherheit der Blutprodukte in Deutschland ist eine der höchsten weltweit. Insbesondere bei der Gewährleistung der Virussicherheit hat das PEI eine führende Rolle. Durch Einführung sicherer Herstellungsmethoden gab es seit 1990 keine Übertragung von HIV durch Plasmaprodukte wie den Gerinnungsfaktoren. Wenn es einzelne Übertragungsfälle durch Bluttransfusionen gab, hat das PEI mit der Anordnung noch empfindlicherer Testsysteme reagiert.

In welchen wichtigen internationalen Gremien waren Sie vertreten?

Von Anfang an habe ich in der *Blood Product Working Party* bei der Europäischen Arzneimittelagentur mitgearbeitet und diese von 2006 bis 2011 geleitet. Wir entwickelten Leitlinien für die klinische Prüfung von Blutprodukten, die die Hersteller abarbeiten müssen, wenn sie Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline oder andere Blutprodukte zulassen wollen. Beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln & Healthcare, die EDQM, habe ich neun Jahre die Expertengruppe 6B geleitet, die Prüfvorschriften für Blutprodukte verbindlich festlegt. Um Arzneimittelchargen prüfen zu können, müssen Standardpräparate mit einem gut definierten Wirkstoffgehalt entwickelt werden. Dies wird vom Lenkungsausschuss des *Biological Standardisation Programmes* gesteuert, den ich neun Jahre lang leitete. Das zu prüfende Arzneimittel wird in festgelegten biologischen Testmethoden mit dem Standardpräparat verglichen. Diese Standards sind gültig für Europa und viele weitere Länder – denn der Europarat, bei dem die EDQM angesiedelt ist, umfasst aktuell 47 Staaten.

Wie hat sich die Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation entwickelt?

Die WHO hatte signalisiert, dass sie eine Arbeitsgruppe aus erfahrenen Regulatoren im Bereich der Blutprodukte braucht, die in Akutfällen beraten können und welche die WHO auch langfristig konsultieren kann. So entstand 2006 das *Blood Regulator Network*, kurz BRN, dessen erster Leiter ich war. Wir haben uns einen hohen Stellenwert erarbeitet. Um schlagkräftig zu sein, wird das BRN bewusst klein gehalten. Es hat Mitglieder aus nur sieben Behörden weltweit, die Full-Provider sind, also alle Aspekte der Zulassung und Prüfung von Blutprodukten abdecken.

Seit 2005 unterstützt das PEI die WHO als Kooperationszentrum für die Qualitätssicherung von Blutprodukten und In-vitro-Diagnostika. Ziel ist die weltweite Verfügbarkeit von sicheren und wirksamen Blutprodukten. Denn nach wie vor gibt es in vielen Teilen der Welt keine ausreichende Versorgung, zumal von gesicherter Qualität. Dabei sind Blutprodukte von großer Bedeutung in der Medizin: So könnte in manchen Entwicklungsländern die hohe Sterberate von Frauen an Blutungen nach einer Geburt

with the PEI. There were certain areas of tension, in particular where ethical aspects were a factor, such as the exclusion of certain risk groups. The common goal, however, was always to ensure the highest level of blood product safety – for both donors and recipients. And in this respect we have achieved a lot: the safety level of blood products in Germany is one of the highest in the world. In particular, the PEI has a leading role in ensuring viral safety. Thanks to the introduction of safe manufacturing methods, since 1990 there have been no cases of transmission of HIV by plasma products, such as coagulation factors. When they have been isolated cases of transmission through blood transfusions, the PEI has responded by mandating even more sensitive test systems.

Which major international committees were you a member of?

I was a member of the Blood Product Working Party at the European Medicines Agency right from the very start, and I was its chair from 2006 to 2011. We developed guidelines for the clinical testing of blood products that manufacturers must observe if they wish to obtain marketing authorisation for coagulation factors, immunoglobulins or other blood products. For nine years I chaired the Group of Experts 6B at the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), which establishes binding test requirements for blood products. In order to be able to test batches of medicinal products, standard preparations must be developed with a well-defined active substance content. This is overseen by the Biological Standardisation Programme Steering Committee, which I chaired for nine years. The medicinal product to be tested is compared with the standard preparation using defined biological test methods. These standards are applicable in Europe and in many other countries – as the Council of Europe, the EDQM's parent organisation, currently consists of 47 states.

How has the collaboration with the World Health Organization evolved?

WHO had indicated that it needed a working party of experienced regulators in the field of blood products who could advise it on acute cases and whom WHO could consult on a long-term basis. As a result, the Blood Regulators Network, of which I was the first chair, was set up in 2006. We have since established a high profile for ourselves. To ensure that it remains effective, the BRN is deliberately kept small. It has members from only seven government agencies worldwide that are full providers, i.e. they cover all aspects of the marketing authorisation and testing of blood products.

Since 2005, the PEI has been supporting WHO as a Collaborating Centre for Quality Assurance of Blood Products and in vitro Diagnostic Devices. The goal is to ensure the worldwide availability of safe and effective blood products. There continues to be an inadequate supply in many parts of the world, especially of products with assured quality. Blood products are of great importance

oder von Kindern an Malaria durch Bluttransfusionen wesentlich reduziert werden. Es ist wichtig, regulatorische Systeme vor Ort zu unterstützen. Dafür schulen wir Assessoren in internationalen Workshops oder durch Trainings am PEI. Wir entwickeln Standards, prüfen In-vitro-Diagnostika und ermöglichen damit eine effektive Testung gegen Erreger wie das ZIKA-Virus oder Hepatitis E-Viren. Das WHO-Kooperationszentrum ist auch eine erfolgreiche Kooperation innerhalb des PEI: Elf Fachgebiete aus vier Abteilungen sowie das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika arbeiten hier zusammen.

Welche Rolle hatte die Forschung in Ihrer Abteilung?

Wir haben unsere Laborkapazitäten genutzt und zur Wirksamkeit und Sicherheit von Blutprodukten geforscht und neue Testmethoden entwickelt. Diese prüfungsbegleitende Forschung wird gewöhnlich nicht mit Drittmitteln gefördert. Ich jedoch sehe sie als wichtige Aufgabe einer Behörde. Das große Plus am PEI ist ein breites Fachwissen, das zum großen Teil durch aktive Forschung kommt. Wissenschaft am Puls der Zeit macht Regulation besser.

Was planen Sie für Ihren Ruhestand?

Ganz lässt mich das Thema Blut nicht los. Ich habe 1990 die Wildbad-Kreuth-Initiative mitbegründet, deren Ziel es ist, die Brücke zwischen Regulation und klinischer Anwendung zu schlagen. 2019 findet die V. Tagung statt – da werde ich dabei sein. Ansonsten freue ich mich darauf, zu entschleunigen und meine Freizeit spontan zu gestalten. Und Zeit zu haben für meine zweite Passion: die Musik.

in medicine: in many developing countries the high mortality rates of women from bleeding after birth or of children from malaria could be significantly reduced by blood transfusions. It is important to support local regulatory systems. To this end, we train assessors in international workshops or in training sessions at the PEI. We develop standards and test in vitro diagnostics, thus making it possible to test effectively for pathogens such as the Zika virus or hepatitis E viruses. The WHO Collaborating Centre is also a successful joint project within the PEI, in which eleven sections from four different divisions, as well as the testing laboratory for in-vitro diagnostic medical devices, all work together.



What role does research play in your division?

We utilised our laboratory capacity to carry out research into the efficacy and safety of blood products and to develop new test methods. This testing-based research is not generally financed by external funding. Nonetheless, I see it as an important task for a government agency. The PEI's major advantage is its wide expertise, which is derived to a large extent from active research. Cutting-edge science with its finger on the pulse of the latest developments leads to better regulation.

What are your plans for your retirement?

I cannot completely let go of the subject of blood. In 1990, I co-founded the Wildbad-Kreuth Initiative, which aims to bridge the gap between regulation and clinical application. The Fifth Conference will take place in 2019 – and I'll be there. Apart from that, I'm looking forward to slowing down and using my free time spontaneously. And having time for my second passion: music.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

- Arbeitskreis Blut (AK Blut),
- Untergruppe blutassoziierte Erreger – BMG
- Redaktionsgruppe Richtlinie Hämotherapie – Bundesärztekammer BÄK
- Steering Committee of the General European OMCL Network (GEON) – EDQM
- European Pharmacopoeia, Group 6B, Chair 2001–2010 – EDQM
- Biological Standardisation Programme Steering Committee (BSPSC), Chair – EDQM
- Blood Products Working Party (BPWP), Chair 2006–2010 – EMA
- Blood Regulator Network (BRN) – WHO

AUSZEICHNUNGEN FÜR DAS LEBENSWERK / LIFETIME ACHIEVEMENT AWARDS

- 2017 Memento for Special Achievements – EDQM
- 2017 Volkmar-Sachs-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- 2018 Walter-Cyran-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DPRG)

Expertin in allen Aspekten der Allergologie

An expert in all aspects of allergology



Prof. Dr. med. Vera Mahler leitet seit Februar 2017 die Abteilung Allergologie.

Prof. Vera Mahler is head of the Allergology division since February 2017.

Prof. Vera Mahler positionierte sich als Hautärztin und Allergologin am Universitätsklinikum Erlangen – und über die Grenzen des Klinikums hinaus – als wichtige Stimme in der Allergologie. Sie ist ausgewiesene Expertin auf dem gesamten Gebiet der klinischen und experimentellen Allergologie. Als Professorin lehrt sie weiterhin an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Einer ihrer Schwerpunkte war die Behandlung von berufsbedingten Haut- und Schleimhauterkrankungen. Als Präsidentin der deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) sah sie sich zunehmend mit dem Problem konfrontiert, dass die Entwicklung neuer Test- und Therapieallergene stockte und zugelassene Allergenprodukte vom Markt verschwanden – insbesondere für seltene Allergien. Das weckte ihr Interesse am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und den regulatorischen Herausforderungen bei der Zulassung und Prüfung dieser Arzneimittel. Zukünftig will Prof. Mahler das Engagement des PEI auf europäischer Ebene vorantreiben und die Chance, bei Fragen zu Allergenprodukten politisch zu beraten, aktiv für regulatorische Fortschritte nutzen.

As a dermatologist and allergist at the University Hospital of Erlangen, Prof. Vera Mahler established herself as an important voice in allergology – with a reputation that extended far beyond the hospital. She is a renowned expert in the whole field of clinical and experimental allergology. As a professor, she continues to teach at the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nuremberg.

One of her specialties was the treatment of occupational skin and mucous membrane diseases. As President of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), she was increasingly faced by the problem that the development of new test and therapy allergens had stalled and authorised allergen products were disappearing from the market – especially for rare allergies. This sparked her interest in the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) and the regulatory challenges associated with the marketing authorisation and testing of these medicinal products. In the future, Prof. Mahler wants to promote the PEI's involvement at a European level and actively use the opportunity of providing policy advice on allergen products as a way of securing regulatory progress.

Klinik, Forschung und Regulation sind kommunizierende Röhren. Ich verstehe mich als Mittlerin.

Vom Patienten zur Forschung und wieder zurück

Prof. Mahler legt in ihrer Abteilung besonderen Wert auf eine enge fachgebietsübergreifende Zusammenarbeit. Transparente Kommunikation sieht sie als Voraussetzung, um die Bereiche Chargenprüfung, Zulassung, Klinik und Forschung effektiv zu vernetzen – und so translational zu arbeiten. „Hier bietet mir das PEI einmalige Gestaltungsmöglichkeiten“, sagt Prof. Mahler. Sie könnte als Abteilungsleiterin, Ärztin und Wissenschaftlerin die Fragestellung tiefergehend erforschen, regulatorisch bearbeiten – und politisch adressieren. Und bei welchen Themen Nachholbedarf besteht, weiß sie durch ihre langjährige klinische Arbeit. Ihr Ziel ist dabei immer eine optimale Versorgung von Patientinnen und Patienten mit qualitativ hochwertigen, wirksamen und sicheren Allergenprodukten. Mit ihrer Forschungsgruppe untersucht Prof. Mahler Zielstrukturen der allergischen Immunantwort und deren Co-Faktoren und wirkt unter anderem am Kollaborationsprojekt Nanomedicine - ModifyAllergo mit.

// Allergien: Keine Lifestyle-Erkrankungen

Allergien sind Volkskrankheiten, die nur in Ausnahmefällen lebensbedrohlich sind. Deshalb wird die breite Palette der allergischen Erkrankungen häufig bagatellisiert. Viele Allergiker therapiieren ihre Symptome nach wie vor mit rezeptfreien Arzneimitteln wie Antihistaminika. Ressourcen für die Prävention werden oftmals nicht bereitgestellt oder genutzt. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) ist die einzige kausal wirksame Therapie, für die immer bessere Arzneimittel zur Verfügung stehen. Doch kommt sie nur wenigen Patienten zugute. Dabei hätte die ursächliche Behandlung von Allergien einen nicht zu unterschätzenden langfristigen Nutzen: Für die Patienten, für das soziale und berufliche Umfeld, aber auch für das Gesundheitssystem.

TAV voranbringen und Testallergene erhalten

Die Therapieallergenverordnung (TAV), die 2008 in Kraft trat, hat regulatorisch Weichen gestellt. Alle Therapieallergene zur Behandlung von häufigen Allergien müssen in die Zulassung überführt werden. „Durch die dafür notwendigen Studien erhalten wir geprüfte Arzneimittel von nachgewiesener Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit“, so Prof. Mahler, die den regulatorischen Prozess konsequent vorantreibt.

Die Verfügbarkeit von Testallergenen – insbesondere für seltene Allergenquellen wie Berufsallergene – ist wichtige Voraussetzung, um Allergien zu diagnostizieren und die notwendige Behandlung

Clinical practice, research and regulation are communicating vessels. I see myself as an intermediary.

From the patient to research, and back again

In her division, Prof. Mahler attaches particular importance to close interdisciplinary cooperation. She considers transparent communication to be a prerequisite for creating effective links between batch testing, marketing authorisation, clinical practice and research – and thus for working in a translational manner. “The PEI offers me unique opportunities for shaping the environment,” says Prof. Mahler. As a head of division, a physician and a scientist, she is able to research issues in depth, deal with them from a regulatory perspective – and address them at a political level. And thanks to her many years of clinical experience she knows precisely which topics may have been neglected in the past and now require more attention. In all this, her goal is always to ensure the optimum supply of high-quality, effective and safe allergen products for patients. Together with her research group, Prof. Mahler is investigating target structures of the allergic immune response and their co-factors and is involved, among other things, in the “Nanomedicine - ModifyAllergo” collaborative project.

// Allergies are not lifestyle diseases

Allergies are widespread diseases that are life-threatening only in exceptional cases. As a result, the many different allergic disorders are often trivialised. Many allergy sufferers continue to treat their symptoms with over-the-counter medicines such as antihistamines, and resources for prevention are often either not available or are not used. Specific immunotherapy (desensitisation) is the only causally effective treatment – and ever better medicinal products are available for it – but it is only made available to a small number of patients. The causal treatment of allergies would have a long-term benefit that should not be underestimated: for patients, for the social and professional environment, but also for the entire healthcare system.

Promoting the TAO and maintaining test allergens

The Therapy Allergen Ordinance (TAO), which came into force in 2008, set out a new regulatory path. All therapy allergens for the treatment of common allergies must be subject to marketing authorisation. “The studies required for marketing authorisation mean that we obtain tested medicinal products of proven quality, safety and efficacy,” says Prof. Mahler, who is constantly driving the regulatory process forward.

The availability of test allergens – especially for rare allergen sources such as occupational allergens – is an important

einzuleiten. Prof. Mahler setzt sich dafür ein, bestehende Zulassungen zu erhalten und Neuzulassungen von Testallergenen zu erleichtern. Damit auch seltene Testallergene verfügbar sind, hat das PEI die Gebühren für Amtshandlungen, wie die Zulassung und Prüfung dieser Arzneimittel, auf ein Viertel reduziert.

Bienengift-Allergie: Therapie optimieren

Natürliche Allergenquellen enthalten verschiedene Bestandteile und Allergene. Doch welche genau lösen die Allergie aus? Sind das bei jedem Allergiker die gleichen? Bei der Herstellung von Test- und Therapieallergenen muss gewährleistet sein, dass alle Hauptallergene im Arzneimittel enthalten sind – in jeder produzierten Charge. Um das zu prüfen, braucht man verlässliche Testmethoden.

Bienengift beispielsweise enthält Api m 10 als Hauptallergen. In Fachkreisen kam der Verdacht auf, dass manche zugelassene Allergentherapeutika zu wenig oder kein Api m 10 enthalten – und deshalb für bestimmte Patientengruppen nicht ausreichend wirksam sein könnten. Prof. Mahler und ihr Team gehen die Fragestellung wissenschaftlich und regulatorisch an: Sie untersuchten Rückstellproben von über 30 Chargen mittels Immunoblot, ELISA und Massenspektrometrie. „Sollte sich zeigen, dass bestimmte Allergentherapeutika regelmäßig zu wenig Api m 10 enthalten, müssen wir regulatorisch aktiv werden“, so Prof. Mahler. Qualitative massenspektrometrische Ergebnisse wiesen in allen Chargen Api m 10 nach – die quantitativen Untersuchungen sind in Arbeit.

Prof. Mahler weiß, wo sie in zwei Jahren sein will: „Meine Forschungsgruppe ist gut aufgestellt und arbeitet intensiv an den initiierten translationalen Kollaborationsprojekten. Die Fragestellung zu Api m 10 ist geklärt, mehrere Therapieallergene unter der TAV sind zugelassen, wichtige Testallergene verfügbar – und ich behandle zusätzlich wieder Patienten.“

prerequisite for diagnosing allergies and initiating the necessary treatment. Prof. Mahler is committed to preserving existing marketing authorisations and to facilitating new marketing authorisations for test allergens. To ensure that even rare test allergens are available, the PEI has reduced by 75% the fees for its official duties, such as the marketing authorisation and testing of these medicinal products.

Bee venom allergy: optimising therapy

Natural allergen sources contain various components and allergens. But precisely which of them trigger the allergy? Is it the same ones for every allergy sufferer? In the manufacture of test and therapy allergens it must be ensured that the medicinal product contains all the major allergens – in every batch that is produced. In order to verify that, reliable test methods are required.

Bee venom, for example, contains Api m 10 as a major allergen. Professionals in the field began to suspect that some authorised allergen therapeutics contained too little Api m 10 or none at all – and therefore might not be sufficiently effective for certain patient groups. Prof. Mahler and her team address the issue from a scientific and regulatory perspective: they examined retained samples from over 30 batches using immunoblotting, ELISA and mass spectrometry. "Should it become apparent that certain allergen therapeutics regularly contain an insufficient amount of Api m 10, we must take action on a regulatory level," says Prof. Mahler. Qualitative mass spectrometric analysis showed that Api m 10 was present in all the batches – the quantitative tests are still in progress.

Prof. Mahler knows where she wants to be in two years' time: "My research group will be well positioned and working intensively on the collaborative translational projects that have been launched. The question about Api m 10 will have been settled, several therapy allergens will have been authorised in accordance with the TAO, important test allergens will be available – and in addition I will also be treating patients again."

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) – Vorstandsmitglied; Koordinatorin der S3-Leitlinie Epikutantest

European Society of Contact Dermatitis (ESCD) – Executive Committee

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) – TF Clinical trials in children; TF Allergen Exposure Chambers (AEC); TF Adjuvants in AIT; TF Health Economics; TF Patch test

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) – Beirat

Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) – AG Verbreitung der Allergene

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)



Global denken

Thinking globally



Priv.-Doz. Dr. Micha Nübling kehrt 2018 nach drei Jahren bei der WHO in Genf als kommissarischer Leiter der Abteilung Grundsatzfragen, Koordination ins Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zurück.

After three years at WHO in Geneva, Dr Micha Nübling returned to the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in 2018 as acting head of the Major Policy Issues, Coordination division.

Micha Nübling kennt das PEI gut. Seit 1990 arbeitete er in der Abteilung Virologie und übernahm 1994 die Leitung des Referats Molekulare Virologie. Nach drei Jahren bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bringt er seit März 2018 seine internationale Erfahrung als Leiter der Abteilung Grundsatzfragen, Koordination ein. Die neu gegründete Abteilung vereint mehrere Aspekte: das Arbeiten auf internationaler und europäischer Ebene sowie die Koordination von Querschnittsaufgaben innerhalb des PEI.

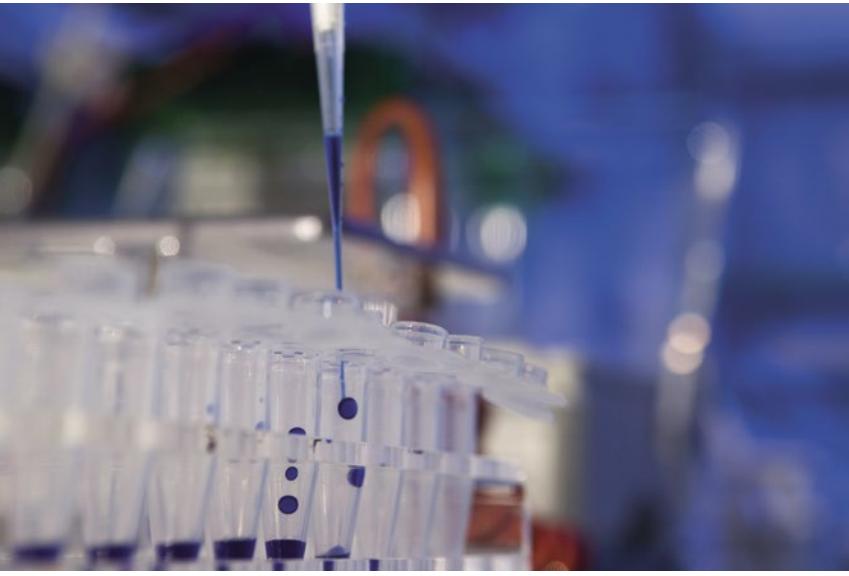
Internationale Arbeit weitet den Blick

In Europa sind regulatorische Rahmenbedingungen, die sichere und wirksame Arzneimittel ermöglichen, selbstverständliche Voraussetzung. In vielen Entwicklungs- oder Schwellenländern dagegen müssen diese Grundlagen oftmals erst geschaffen werden. Nübling hat bei der WHO erfahren, wie wichtig es ist, grundlegende regulatorische Strukturen in enger Zusammenarbeit mit den

Micha Nübling knows the PEI well. He worked in the Virology division from 1990 onwards and in 1994 became head of the "Molecular Virology" unit. After three years at the World Health Organization (WHO), since March 2018 he has been head of the Major Policy Issues, Coordination division, to which he has brought his international experience. This newly established division combines various elements: work at an international and European level alongside the coordination of interdisciplinary tasks within the PEI.

International work broadens perspectives

In Europe, the requirement for a regulatory framework that ensures the safety and efficacy of medicinal products is considered self-evident. In many developing or emerging countries, however, these foundations often need to be put in place first. His experiences at WHO have shown Dr Nübling how important



nationalen Behörden aufzubauen und zu implementieren. Denn jedes Land hat andere Voraussetzungen: die Ausgangslage des Gesundheitssystems und die damit verbundenen Erwartungen, die Kultur, die Infrastruktur und – nicht zuletzt – der politische Wille. Auch epidemiologische Unterschiede und die jeweilige Belastung durch Infektionskrankheiten gilt es zu berücksichtigen.

Das Global Health Protection Programme (GHPP), im Referat „Internationale Kooperation und regulatorischer Service“ der Abteilung angesiedelt, adressiert genau diese Individualität. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat das GHPP-Programm als Konsequenz aus der Ebola-Epidemie in Westafrika 2014 initiiert. In der Krisensituation hatte sich gezeigt, wie wichtig funktionierende Gesundheitssysteme vor Ort sind. Das PEI hat zwei Projektgruppen mit den Schwerpunkten Blutprodukte (BloodTrain) und Impfstoffe (VaccTrain) etabliert, die gezielt den Aufbau regulatorischer Strukturen in ausgewählten afrikanischen Staaten südlich der Sahara unterstützen. Diese sollen ermöglichen, Epidemien zukünftig schneller und effektiver zu bekämpfen.

Gewachsene Beziehungen zur WHO

Das PEI ist seit 1992 zuständig für Blutprodukte und seitdem ein Garant für die höchstmögliche Sicherheit dieser Arzneimittel. Eine Expertise, die das Institut als wichtigen globalen Akteur qualifiziert. Anfang der 90er-Jahre führte das PEI zusammen mit der WHO Bewertungen von HIV-Tests durch – Startpunkt einer langjährigen Zusammenarbeit. 2005 ernannte die WHO am PEI ein offizielles Kooperationszentrum (WHO-CC) für die Qualität und Sicherheit von Blutprodukten und In-vitro-Diagnostika (IVD) – eines von nur drei WHO-CCs in diesem Bereich weltweit. Nübling war bei der WHO Gruppenleiter in der Abteilung Technology, Standards and Norms und hierbei unter anderem zuständig für die Zusammenarbeit der WHO mit seinen WHO-CCs bei Blutprodukten und IVD – er kennt also beide Seiten.

it is to set up and implement basic regulatory structures in close collaboration with national agencies. Every country has different preconditions: the situation of the healthcare system and the associated expectations, the culture, the infrastructure and – last but not least – the political will. It is also important to take account of epidemiological differences and the burden caused by infectious diseases.

The Global Health Protection Programme (GHPP), based in the division's "International Coordination, Regulatory Service" unit, addresses precisely these individual preconditions. The Federal Ministry of Health (BMG) launched the GHPP programme following the 2014 Ebola epidemic in West Africa. That crisis highlighted how important it is to have functioning local healthcare systems on the ground. The PEI has set up two project groups focusing on blood products (BloodTrain) and on vaccines (VaccTrain), which provide targeted support for the development of regulatory structures in selected sub-Saharan African countries. These structures should make it possible to fight epidemics faster and more effectively in the future.

Long-established relationship with WHO

The PEI has been responsible for blood products since 1992, guaranteeing the highest possible level of safety for these medicines. Its expertise means that the Institute is regarded as a major global player in this field. In the early 1990s, the PEI assessed HIV tests in cooperation with WHO – the start of a long-term relationship. In 2005, WHO designated the PEI as an official Collaborating Center (WHO-CC) for the quality and safety of blood products and in vitro diagnostic devices (IVDs) – one of only three WHO-CCs in this field throughout the world. At WHO, Dr Nübling was group lead in the Technologies, Standards and Norms unit and, among other things, was responsible for the cooperation between WHO and its WHO-CCs for blood products and IVDs – so he has seen this relationship from both sides.

Auf dem Weg zum europäischen Referenzlabor

Bis zum Jahr 2000 war für das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika (IVD) eine nationale Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) notwendig. Danach trat die europäische Richtlinie 98/79/EG in Kraft – eine europäische CE-Zertifizierung ersetzte nationale Zulassungen. Das PEI etablierte 2003 das Prüflabor für IVD, aufbauend auf seinem 25-jährigen Fachwissen. Seitdem prüft PEI-IVD im Auftrag von Zertifizierungsstellen Hochrisiko-IVD. Mit diesen Tests lassen sich beispielsweise Viren im menschlichen Blut nachweisen oder Blutgruppen bestimmen – unerlässliche Voraussetzung für sichere Transfusionen und sichere Blutprodukte. Es zeigte sich, dass einige Punkte der CE-Zertifizierung von IVD der Verbesserung bedurften. Die Verordnung EU 2017/746 über IVD, die nach einer Übergangsfrist ab 2022 angewendet werden muss, schließt nun manche Lücke. So ist beispielsweise die Etablierung von IVD-Referenzlaboren in Europa vorgesehen. Nübling positioniert das PEI als Standort für ein europäisches Referenzlabor und bereitet derzeit die Teilnahme am Auswahlverfahren vor. Die Chancen für das PEI schätzt Nübling optimistisch ein, denn das Institut verfügt über ein einzigartiges Fachwissen und jahrzehntelange Erfahrung bei der Bewertung von Diagnostika.

On the way to becoming a European reference laboratory

Up until 2000, a national authorisation in accordance with the German Medicinal Products Act (AMG) was required for the marketing of in vitro diagnostic devices (IVDs). In that year, European Directive 98/79/EC came into force and national marketing authorisations were replaced by the European CE certification system. The PEI set up its testing laboratory for IVDs in 2003, building on its 25 years of expertise. Since that time, PEI-IVD has tested high-risk IVDs on behalf of certification bodies. These tests are designed, for example, to detect viruses in human blood or to determine blood types – an essential prerequisite for safe transfusions and safe blood products. It transpired that certain aspects of the CE certification of IVDs needed to be improved. EU Regulation 2017/746 on IVDs, which after a transitional period will apply fully from 2022, will close several of the previous gaps. For example, the Regulation now requires the establishment of IVD reference laboratories in Europe. Dr Nübling is positioning the PEI as candidate for a European reference laboratory and is currently preparing to participate in the selection procedure. He is optimistic about the PEI's chances, given that the Institute possesses unique expertise in the evaluation of diagnostic devices.

„Die Abteilung Grundsatzfragen, Koordination bietet ein komplexes Portfolio an Aufgaben“, so Nübling. Dazu gehört die Koordinierung der europäischen regulatorischen Arbeit, der Forschung im PEI sowie des Innovationsbüros, das mit wissenschaftlichen Beratungen die Entwicklung von neuartigen Arzneimitteln unterstützt. Ein weiteres aktuelles Thema ist der Aufbau einer regulatorischen Ad-hoc-Gruppe von Assessoren, um flexibel auf die bevorstehenden Herausforderungen durch den Brexit reagieren zu können.

“The Major Policy Issues, Coordination division covers a complex portfolio of tasks,” says Nübling. This includes coordinating the European regulatory work, the research conducted at the PEI and the Innovation Office, which supports the development of novel medicinal products with scientific advice. A current focus is on setting up an ad hoc regulatory group of assessors to make it possible to respond flexibly to the imminent challenges posed by Brexit.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

- International Alliance for Biological Standardization (IABS)
- International Society of Blood Transfusion (ISBT)
- vCJD Oversight Committee – NIBSC
- Standardization of Genome Amplification Techniques (SOGAT)

PEI-Abteilungsleiterin wechselt zum BMBF

PEI division head moves to the BMBF



Prof. Dr. Veronika von Messling, Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin, wechselte 2018 ins Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Prof. Veronika von Messling, head of the Veterinary Medicine division, moved to the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in 2018.

Veronika von Messling verließ das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Oktober 2018, um die Leitung der Abteilung Lebenswissenschaften – Forschung für Gesundheit des BMBF zu übernehmen. Mit dieser Berufung würdigt das Ministerium ihre hervorragende Arbeit, ihre breite und internationale Forschungserfahrung in den Lebenswissenschaften und ihre Expertise in der Arzneimittel-Zulassung.

Sechs Jahre leitete von Messling die Abteilung Veterinärmedizin am PEI. Hier schätzte sie besonders die Trias aus Forschung, Regulation und politischer Beratung – eine in europäischen Arzneimittel-Behörden besondere Konstellation. Gemeinsam mit ihren Kolleginnen und Kollegen restrukturierte sie die Abteilung entsprechend ihrer Kernaufgaben von Zulassung, Chargenprüfung und zentraler Tierhaltung und stieß eine Optimierung der Prozesse an. In ihrer Forschung schlug die Veterinärmedizinerin die Brücke zwischen biomedizinischen Human- und Veterinärarzneimitteln sowie zur Grundlagenforschung, die Mensch und Tier gleichermaßen einschließt.

„Wir verlieren mit Veronika von Messling eine außerordentliche Wissenschaftlerin, die auch in Zukunft im PEI jederzeit herzlich willkommen ist. Mit ihrem Wechsel verbinden wir den Wunsch, zukünftig noch enger mit dem BMBF zusammenzuarbeiten“, so Prof. Cichutek, Präsident des PEI. Die Berufung zeichne auch das PEI als renommierte Wirkungsstätte für begehrte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler internationalen Rangs aus. Das PEI wünscht Prof. von Messling viel Erfolg und dankt herzlich für ihre herausragende Arbeit.

Veronika von Messling left the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in October 2018 to become Director General of the Life Sciences – Research for Health division at the BMBF. With this appointment, the Ministry recognised her outstanding work, her wide-ranging, international experience in life sciences research and her expertise in the marketing authorisation of medicinal products.

Prof. von Messling headed the Veterinary Medicine division at the PEI for six years. She placed particular value on the triad of research, regulation and policy advice – an almost unique combination in European medicinal product agencies. Together with her colleagues, she restructured the division to reflect its core tasks of marketing authorisation, batch testing and animal facility management, and initiated an optimisation of the relevant processes. Her research spanned biological medicinal products for human and veterinary use and established links to basic research encompassing both humans and animals.

“With Veronika von Messling we are losing an extraordinary scientist, who will always be extremely welcome here at the PEI. At the same time, we hope that her move will allow us to work even more closely with the BMBF in the future,” said Prof. Cichutek, President of the PEI. He added that her appointment also showed that the PEI attracts highly sought-after scientists of international standing. The PEI wishes Prof. von Messling every success and thanks her sincerely for her outstanding work.

Produktprüfung auf höchstem Niveau

Product testing at the highest level



36 Jahre arbeitete der Chemiker Dr. Siegfried Giess erfolgreich im Bereich der experimentellen Arzneimittelprüfung am Paul-Ehrlich-Institut (PEI). 1991 übernahm er die Leitung des Referats Immunchemie, der Plattform für alle chemischen, bio- und physiko-chemischen Analysen im PEI. Giess entwickelte und etablierte mit seinem Team kontinuierlich Untersuchungsmethoden für die Chargenprüfung. Konsequent verfolgte er die Entwicklung von Methoden der Kapillarelektrophorese, bei der Moleküle nach Ladungseigenschaften und Molekulargewicht getrennt und identifiziert werden. Er nutzte diese Technik zur Untersuchung von Immunglobulinen und monoklonalen Antikörpern (mAk) aber auch, um Hilfsstoffe in Human- und Veterinärimpfstoffen zu analysieren. Die innovative Arzneimittelgruppe der mAk zur Behandlung von Krebs- und Autoimmunerkrankungen hat sich seit den 2000er-Jahren rasant entwickelt. Giess gestaltete die Prüfung dieser Arzneimittel auf europäischer Ebene von Anfang an mit. Beim Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) arbeitete er in der Arbeitsgruppe Monoklonale Antikörper an mehreren Monographien für das Europäische Arzneibuch mit. Dort werden Methoden und Parameter für die Testung dieser Arzneimittel genau festgelegt. Seine Fachwissen sprach sich herum: Das USP-Expert-Panel lud ihn 2010 ein, am US-amerikanischen Arzneibuch mitzuarbeiten – europäische Gesichtspunkte bei der Prüfung von mAk sollten berücksichtigt werden. Die daraus entstandene Monographie trat im Mai 2016 in Kraft. Experimentell prüften Giess und sein Team im Rahmen der CAP-Testung Stichproben von mAk für die EDQM. Das PEI ist bei dieser Testung führend – ein Resultat auch von Giess' Engagement. Im Februar 2018 verabschiedete sich Dr. Giess in den Ruhestand.

Konsequent etablierte Dr. Siegfried Giess innovative Analysetechniken.

Dr Siegfried Giess systematically established innovative analysis techniques.

For 36 years, chemist Dr Siegfried Giess carried out successful work in the area of experimental medicinal product testing at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). In 1991 he became head of the Immunochromatography unit, the platform for all chemical, bio- and physicochemical analyses at the PEI. Together with his team, Dr Giess continuously developed and established examination methods for batch testing. He consistently pursued the development of capillary electrophoresis methods, in which molecules are separated and identified according to their charge and molecular weight. He used this technique to study immunoglobulins and monoclonal antibodies (mAbs), but also to analyse excipients in human and veterinary vaccines. Monoclonal antibodies, an innovative group of medicinal products for the treatment of cancer and autoimmune diseases, have been evolving at a rapid pace since the 2000s. Right from the start, Dr Giess helped shape the testing of these medicinal products at a European level. He was a member of the Monoclonal Antibodies working party of the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) and worked on several monographs for the European pharmacopoeia. These monographs precisely define the methods and parameters for the testing of these medicinal products. His expertise began to become widely known: in 2010 the USP Expert Panel invited him to work on the US pharmacopoeia, as they wanted to take account of European perspectives on the testing of mAbs. The resulting monograph came into effect in May 2016. Dr Giess and his team tested samples of mAbs experimentally for the EDQM within the scope of CAP testing. The PEI is the leading authority in this type of testing – another result of Dr Giess' commitment. Dr Giess retired in February 2018.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Expert Panel Monoclonal Antibodies – United States Pharmacopeia (USP)
Working Party Monoclonal Antibodies; CAP-Testing Advisory Group – EDQM
Quality Working Party – EMA

Regulation innovativer Gentherapien

Regulation of innovative gene therapies



Der Freiburger Virologe, seit 1999 am Paul-Ehrlich-Institut (PEI), leitete ab 2003 das Fachgebiet „Nicht-Virale Gentransfer-Arzneimittel“ der Abteilung Medizinische Biotechnologie. Zu Beginn erforschte er virale Vektoren, insbesondere Retroviren, die in der Gentherapie als Genfären eingesetzt werden. Als die Gentherapie erste Erfolge zeigte, stellte sich die Frage der strukturierten Bewertung der Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit. Schweizer nahm die Herausforderung an und etablierte mit seinem Team wichtige Aspekte der Nutzen-Risiko-Bewertung. In Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beteiligten er und sein Team sich an der Entwicklung von Leitlinien, welche die wissenschaftlichen und regulatorischen Anforderungen vorgeben. Auf nationaler Ebene galt es, die zunehmende Anzahl von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen zu begutachten.

Die besondere Herausforderung: Gentransfer-Vektoren können vermehrungsunfähige Viren sein, aber auch Bakterien oder komplexe Nukleinsäuren. Und die zu behandelnden Krankheiten reichen von Krebs, Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitis C, Herz- und Augenkrankheiten bis hin zu Erbkrankheiten wie Hämophilie. Ihr Wissen um verschiedene Formen der Übertragung und Indikationen machte Schweizer und sein Team zu gefragten Experten für wissenschaftliche Beratungen des PEI und der Europäischen Arzneimittelagentur. In seiner Zeit erreichte eine zunehmende Anzahl Gentherapeutika die europäische Zulassung, inzwischen sind es fünf. Auch die ersten beiden zugelassenen CAR-T-Zell-Arzneimittel zeigen Erfolge bei der Behandlung von Leukämien und Lymphomen.

Prof. Schweizer geht zurück in seine Heimat Freiburg, um dort an der Universität weiter zu lehren.

Prof. Matthias Schweizer begleitete die Regulation der Gentransfer-Therapie von Anfang an.

Prof. Matthias Schweizer oversaw the regulation of gene transfer therapy from the start.

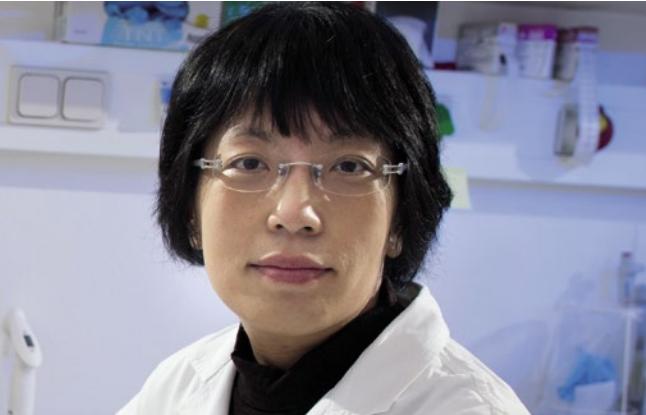
Prof. Schweizer, a virologist from Freiburg, has been at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) since 1999; in 2003 he became head of the 'Non-viral Gene Transfer Medicinal Products' section of the Medical Biotechnology division. Initially, he conducted research into viral vectors, especially retroviruses, which are used as gene vectors in gene therapy. When gene therapy first began to show signs of success, it was a question of carrying out a structured evaluation of the data relating to quality, safety and efficacy. Prof. Schweizer took on the challenge and, together with his team, established key aspects of the benefit/risk assessment. In committees of the European Medicines Agency (EMA), he and his team helped to draw up guidelines that specify the scientific and regulatory requirements. At national level, one of their tasks was to examine the increasing number of applications for the approval of clinical trials.

The particular challenge: gene transfer vectors may be replication-defective viruses, but they can also be bacteria or complexed nucleic acids. And the diseases to be treated range from cancer, infectious diseases such as HIV or hepatitis C, to heart and eye diseases, through to hereditary diseases such as haemophilia. Their knowledge of various forms of transmission and indications made Prof. Schweizer and his team sought-after experts for scientific advice from the PEI and the European Medicines Agency. During his time, an increasing number of gene therapies reached the European marketing authorisation stage; five therapies have now been authorised. The first two authorised CAR T cell medicinal products are also already showing signs of success in the treatment of leukaemias and lymphomas.

Prof. Schweizer is returning to his home town of Freiburg to continue teaching at the university.

Lebensmittelallergien im Fokus

Focus on food allergies



Die japanische Forscherin Prof. Toda leitete ab 2005 zunächst die Nachwuchsgruppe „Experimentelle Allergie-Modelle“ im Paul-Ehrlich-Institut (PEI), bevor sie 2014 die Position der stellvertretenden Leiterin der Forschungsgruppe „Molekulare Allergologie“ beim Vize-Präsidenten unter der Leitung von Dr. Stephan Scheurer übernahm. Sie entwickelte präklinische Allergiemodelle im Tier und konnte damit die Prozesse bei Nahrungsmittelallergien im menschlichen Organismus simulieren. Prof. Todas Forschung trug maßgeblich dazu bei, die komplexen Pathomechanismen zu verstehen, und bot Ansätze für die Entwicklung innovativer Therapien. Die Wissenschaftlerin veröffentlichte in ihrer Zeit im PEI 30 Publikationen und unterstützte zahlreiche Studierende, Doktoranden und Doktorandinnen sowie internationale Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler in ihren Forschungsprojekten.

Prof. Toda übernahm im April 2018 die Leitung des Laboratory of Food and Biomolecular Science an der Tohoku University in Sendai – einer der renommiertesten Universitäten Japans. Molekulare Allergologie und Lebensmittel-Immunologie stehen weiter im Mittelpunkt ihrer Forschung – insbesondere die Interaktion der Allergene mit dem Metabolom und dem Immunsystem.

Ihre Kolleginnen und Kollegen im PEI blicken dankbar auf die jahrelange gute Zusammenarbeit zurück und wünschen Prof. Toda viel Erfolg.

Nach zwölf Jahren Forschung im PEI übernahm Prof. Masako Toda eine Professur in ihrer Heimat Japan.

After 12 years of research at the PEI, Dr Masako Toda has taken up a professorship in her home country Japan.

Starting in 2005, Japanese researcher Prof. Toda initially headed the "Experimental Allergy Models" temporary research group at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI), before becoming deputy head of the Vice President's "Molecular Allergology" research group in 2014, under the direction of Dr Stephan Scheurer. She developed preclinical allergy models in animals which enabled her to simulate the processes in food allergies in the human organism. Prof. Toda's research made a significant contribution to understanding the complex pathomechanisms and provided approaches for the development of innovative therapies. During her time at the PEI, Prof. Toda published 30 papers and supported numerous students, postgraduates and young international scientists in their research projects.

In April 2018, Prof. Toda became the head of the Laboratory of Food and Biomolecular Science at Tohoku University in Sendai – one of Japan's most prestigious universities. Her research continues to focus on molecular allergology and food immunology – especially the interaction of allergens with the metabolome and the immune system.

Her colleagues at the PEI can look back with gratitude on many fruitful years of working with Prof. Toda and they wish her every success for the future.

Zu Gast im PEI: Paul-Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preisträger 2017 und 2018

Guests at the PEI: winners of the Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize

Renommierte Auszeichnung für bahnbrechende Forschung in der Tradition Paul Ehrlichs.

Renowned award for groundbreaking research in the tradition of Paul Ehrlich.



2017: Prof. Patrick S. Moore, Prof. Yuan Chang, beide Preisträger vom University of Pittsburgh Cancer Institute, USA; Prof. Klaus Cichutek, Präsident PEI (Mitte)

2017: Prof. Patrick S. Moore, Prof. Yuan Chang, the two prize winners from the University of Pittsburgh Cancer Institute, USA; Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI (middle)



2018: Prof. David Wallach, Weizmann Institute of Science, Israel; Prof. Klaus Cichutek, Präsident PEI, Prof. Anthony Cerami, Araim Pharmaceuticals, New York

2018: Prof. David Wallach, Weizmann Institute of Science, Israel; Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI, Prof. Anthony Cerami, Araim Pharmaceuticals, New York

Jede sechste Krebserkrankung geht auf eine Virusinfektion zurück. Das Forscherehepaar Chang und Moore haben zwei der sieben bisher bekannten Viren entdeckt, die nachweislich an der Entstehung von Tumoren beteiligt sind: das Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) und das Merkelzell-Polyomavirus (MCV). Ihre Methoden ermöglichen die Identifizierung weiterer unbekannter Tumoviren.

One in every six cancers is related to a viral infection. Profs. Chang and Moore, a wife and husband research team, discovered two of the seven known viruses that have been shown to be involved in the development of tumours: human herpesvirus 8 (HHV-8) and Merkel cell polyomavirus (MCV). Their methods will make it possible to identify other previously unknown tumour viruses.

Wallach und Cerami machten den Weg frei für neue Therapieoptionen mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Blockern. Dieser multifunktionale Botenstoff des Immunsystems spielt eine wichtige Rolle bei chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen. Die Wissenschaftler ermöglichen mit ihrer Forschung die Entwicklung neuer Therapien gegen Autoimmunkrankheiten wie Rheuma, Schuppenflechte und Morbus Crohn.

Profs. Wallach and Cerami paved the way for new treatment options using tumour necrosis factor (TNF) blockers. This multi-functional messenger substance of the immune system plays an important role in chronic inflammations and autoimmune diseases. The scientists' research made it possible to develop new ways of treating autoimmune diseases such as rheumatism, psoriasis and Crohn's disease.

Die Mülltrennung des Immunsystems unter der Lupe

Spotlight on the immune system's waste separation

Am 24. November 2017 überreichte Staatssekretär Lutz Stroppe den Langener Wissenschaftspreis an Prof. Gerhard Krönke.

On 24 November 2017 Secretary of State Lutz Stroppe presented the Langen Science Prize to Prof. Gerhard Krönke.

Wie unterscheidet das menschliche Immunsystem zwischen eigen und fremd? Fehlerhafte Entscheidungen können dazu führen, dass Immunzellen körpereigene Organe und Gewebe angreifen. In der Folge kann es zu Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis kommen.

Prof. Gerhard Krönke, Universitätsklinikum Erlangen, konnte zeigen, wie unterschiedliche Subtypen von Makrophagen unser Abwehrsystem steuern. Bei einer infektionsbedingten Entzündung beispielsweise bekämpft das Immunsystem Krankheitserreger, indem entzündliche (inflammatorische) Makrophagen diese aufnehmen (phagozytieren). Gleichzeitig entsorgen Gewebsmakrophagen tote körpereigene Zellen. Auf diese Weise werden Krankheitserreger und Zellen getrennt prozessiert – und Antigene aus körpereigenen Zellen gefahrlos entsorgt. Dieser Mechanismus verhindert, dass sich das Immunsystem gegen die eigenen Zellen richtet und dadurch Autoimmunerkrankungen auslöst.

„Mit dem Preis ehren wir einen Wissenschaftler, dessen Forschung zur Autoimmunität für die Rheumatologie, die klinische Immunologie und die Infektiologie bedeutsam ist. Das bessere Verständnis der Immuntoleranz des Körpers ist eine wichtige Voraussetzung, um neue Therapien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu entwickeln“, sagte Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI, das den Preis alle zwei Jahre gemeinsam mit der Stadt Langen und den Stadtwerken verleiht.



How does the human immune system differentiate between its own cells and foreign substances? Incorrect decisions can lead to immune cells attacking the body's own organs and tissues. This can result in autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis.

Prof. Gerhard Krönke from the University Hospital of Erlangen has shown how different subtypes of macrophages control our immune system. In the case of an infection-related inflammation, for example, the immune system fights the pathogens by causing inflammatory macrophages to absorb (phagocytose) them. At the same time, tissue macrophages dispose of dead endogenous cells. In this way, pathogens and cells are processed separately – and antigens are safely removed from endogenous cells. This mechanism prevents the immune system from targeting its own cells, resulting in autoimmune diseases.

“With this prize, we are honouring a scientist whose research on autoimmunity is of significance for rheumatology, clinical immunology and infectiology. A better understanding of the body's immune tolerance is an important prerequisite for developing new therapies for treating autoimmune diseases,” said Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI, which awards the prize every two years in conjunction with the town of Langen and Stadtwerke Langen GmbH.

Nächste Forschergeneration am Start

Next generation of researchers starting out



Sechs Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) erhielten den Langener Nachwuchswissenschaftspris für herausragende Forschungsleistungen.

Six scientists from the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) have received the Langen Young Scientists Prize for outstanding research achievements.

1. Preis 2017: **Emina Wild** entwickelte ein neues Testverfahren zum Nachweis der Aktivität von Botulinum-Neurotoxin (BoNT) in Kosmetika und Arzneimitteln. Die Methode hat das Potenzial, maßgeblich zum Ersatz der Tierversuche für die Wirksamkeitsbestimmung im Labor von BoNT-Produkten beizutragen. Bisher basiert die Wirksamkeitsbestimmung vor allem auf Toxizitätstests in Mäusen.

2. Preis 2017: **Dr. Felix Husslik** entwickelte ein diagnostisches Werkzeug, das zwischen einer Birken-Soja-Allergie und -Toleranz unterscheiden kann – für die zukünftige Testung ist das von großer Bedeutung. Dieses Ergebnis ist wichtig für Menschen, die an einer Birkenpollen-assoziierten Soja-Allergie leiden, da die Lebensmittelallergie gegen Soja lebensbedrohliche allergische Reaktionen auslösen kann und auch ihr Nachweis mit Risiken verbunden ist.

3. Preis 2017: **Dr. Ruben Bender** hat einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung von effizienten und selektiven Transportvehikeln (Vektoren) für die Gentherapie geleistet. Er kombinierte die

1st prize 2017: **Emina Wild** has developed a new test method for detecting the activity of botulinum neurotoxin (BoNT) in cosmetics and medicinal products. This method has the potential to make a significant contribution to replacing the use of animal testing in the in vitro potency determination of BoNT products. Up to now, the determination of potency has been based primarily on toxicity tests in mice.

2nd prize 2017: **Dr Felix Husslik** has developed a diagnostic tool that can distinguish between allergy and tolerance to birch/soya – which is of great significance for future testing. This result is important for people who suffer from a birch pollen-related soya allergy, as this food allergy to soya can cause life-threatening allergic reactions, and even its detection is not free of risks.

3rd prize 2017: **Dr Ruben Bender** has made an important contribution to the development of efficient and selective transport vehicles (vectors) for gene therapy. He combined the envelope proteins of the Nipah virus with lentiviral vectors, which are frequently used as gene vectors. Using these vectors, he was able

Hüllproteine von Nipah- mit lentiviralen Vektoren, die häufig als Genfären genutzt werden. Mit diesen Vektoren konnte er Gene sehr spezifisch in therapierelevante Zellen transferieren, zudem konnte er die Vektorausbeute erhöhen – von entscheidender Bedeutung für die klinische Anwendung.

1. Preis 2018: Dr. Stefan Schülkes Forschungsergebnisse sind ein wichtiger Schritt zum besseren Verständnis der komplexen Wirkmechanismen von Impfstoffkandidaten gegen Allergien und können diese Entwicklungen unterstützen.

2. Preis 2018: Dr. Alexander Muik hat eine neue Methode entwickelt, die ein hohes Innovationspotenzial für die Forschung im Bereich der Entwicklung neuartiger biomedizinischer Arzneimittel besitzt. Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode liegen sowohl im Bereich der Gentherapie wie auch der Entwicklung neuer Impfstoffe.

3. Preis 2018: Dr. Julia Uebel erforscht das Bakterium *Staphylococcus aureus*, das aufgrund häufiger Resistenzen gegenüber vielen Antibiotika (MRSA) ein gefürchteter Erreger ist – insbesondere bei Krankenhausinfektionen. Ihre Arbeit zeigt Aspekte und Ansätze, die für die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs gegen das Bakterium sehr wichtig werden können.

„Arzneimittelprüfung und Forschung sind am PEI eng miteinander verknüpft. Die Arbeiten der Preisträger sind dafür ein gutes Beispiel. Sie liefern wichtige Ideen für die Entwicklung und Prüfung der biomedizinischen Arzneimittel“, so Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI. Prof. Johannes Löwer, Vorsitzender des Vereins zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises, und der Langener Bürgermeister Frieder Gebhardt überreichten die Preise, welche die Sparkasse Langen-Seligenstadt finanziert.

to transfer genes into therapy-relevant cells with a high degree of specificity; in addition, he was able to increase the vector yield – of critical importance for clinical application.

1st prize 2018: Dr Stefan Schülke's research findings are an important step towards a better understanding of the complex mechanisms of action of candidate vaccines against allergies and will help support these developments.

2nd prize 2018: Dr Alexander Muik has developed a new method that has a high innovative potential for research into the development of advanced biomedicines. This method has applications in both gene therapy and the development of new vaccines.

3rd prize 2018: Dr Julia Uebel's research focuses on the bacterium *Staphylococcus aureus*, which is a feared pathogen – especially in hospital infections – on account of its frequent resistance to many antibiotics (MRSA). Her work highlights aspects and approaches that may become very important for the development of an effective vaccine against the bacterium.

“Research and the testing of medicinal products are closely interwoven at the PEI. The prize winners represent a good example of this, as their work provides important ideas for the development and testing of biomedicines,” said Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI. The prizes, which are funded by the Sparkasse Langen-Seligenstadt, were presented by Prof. Johannes Löwer, chairman of the Association for the Promotion of the Langen Science Prize, and Frieder Gebhardt, the Mayor of Langen.

LITERATUR / LITERATURE

Wild E, Bonifas U, Klimek J, Trösemeier JH, Krämer B, Kegel B, Behrensdorf-Nicol HA (2016):

In vitro potency determination of botulinum neurotoxin B based on its receptor-binding and proteolytic characteristics.

Toxicol In Vitro 34: 97-104.

Husslik F et al. (2016): The conformational IgE epitope profile of soybean allergen Gly m 4.

Clin Exp Allergy 46: 1484-1497.

Bender RR et al. (2016): Receptor-targeted Nipah virus glycoproteins improve cell-type selective gene delivery and reveal a preference for membrane proximal cell attachment.

PLOS Pathog 12: e1005641.

Schülke S et al. (2018): Critical role of mammalian target of rapamycin for IL-10 dendritic cell induction by a flagellin A conjugate in preventing allergic sensitization.

J Allergy Clin Immunol 141: 1786-1798.

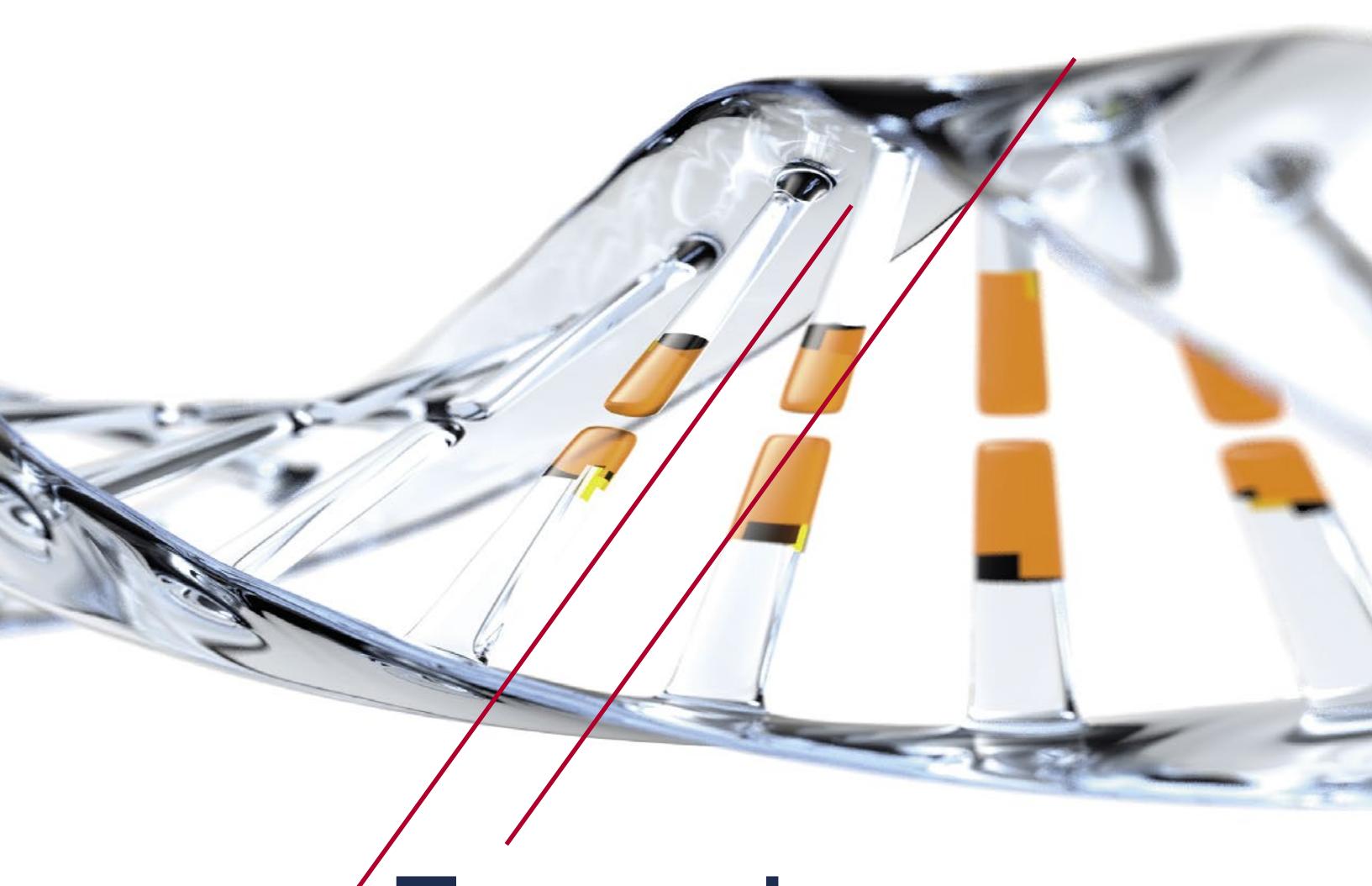
Muik A et al. (2017): Covalent coupling of high-affinity ligands to the surface of viral vector particles by protein trans-splicing mediates cell type-specific gene transfer.

Biomaterials 144: 84-94.

Uebel J et al. (2017): Antigen delivery to dendritic cells shapes human CD4+ and CD8+ T cell memory responses to *Staphylococcus aureus*.

PLOS Pathog May 25 [Epub ahead of print].

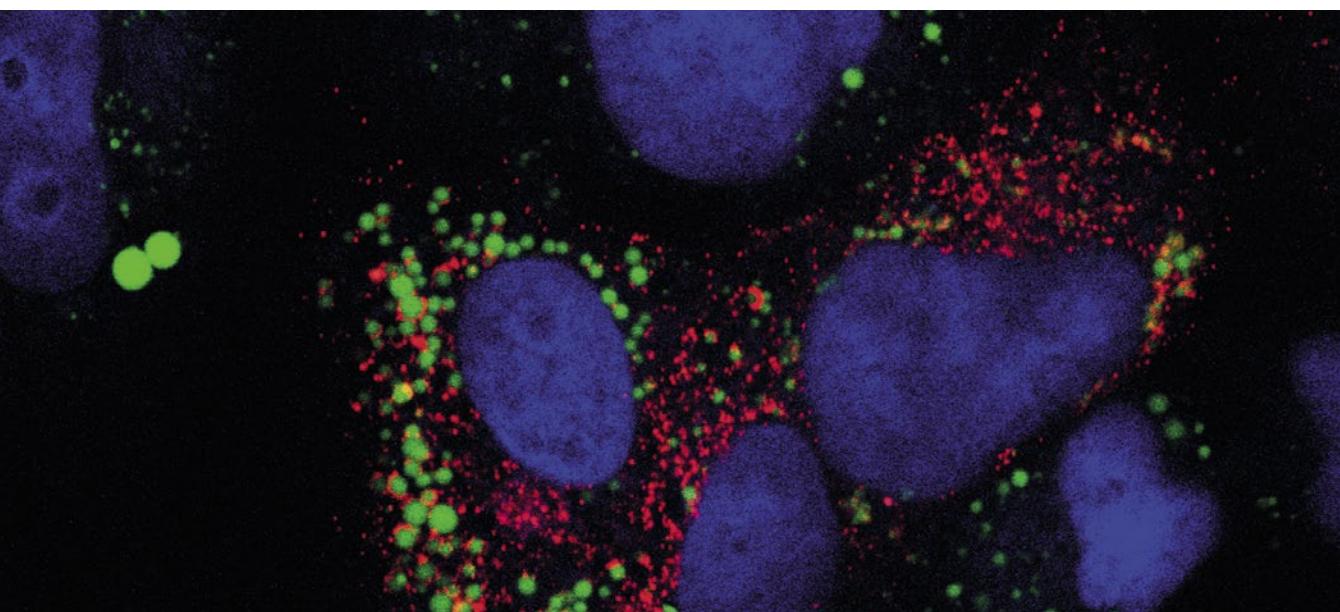




Forschung Research

Das Hepatitis-C-Virus – Sauerstoffradikale und Autophagie

The hepatitis C virus – oxygen radicals and autophagy



Weltweit sind schätzungsweise 71 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Die chronische Infektion mit dem Virus kann zu einer Leberzirrhose und schließlich zu Leberkrebs führen.

An estimated 71 million people worldwide are chronically infected with the hepatitis C virus. Chronic infection with the virus can lead to cirrhosis of the liver and ultimately to liver cancer.

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wurde 1988 identifiziert. Es wird fast ausschließlich über das Blut übertragen. Bei drei Viertel der Betroffenen verläuft die Infektion mit HCV unbemerkt. Die Infektion ist eine der Hauptursachen für späteren Leberkrebs.

HCV wird intensiv erforscht, um die Mechanismen der Virus-assoziierten Krankheitsentstehung zu verstehen. Hierbei spielt die Autophagie eine wichtige Rolle: Die Autophagie führt zu einer Art Recycling von Zellbestandteilen des Körpers; ganze Zellen oder Zellbestandteile werden abgebaut und verwertet. Auch ist sie wichtig für Transportprozesse. Manche Viren – so auch HCV – nutzen die Autophagie für ihre Freisetzung aus den infizierten Zellen. Die Freisetzung der Viruspartikel erfolgt dabei in Form von Vesikeln, die zu einer Maskierung der Viren führen.

The hepatitis C virus (HCV) was identified in 1988. It is transmitted almost exclusively via blood. Infection with HCV goes unnoticed in three-quarters of those affected and is a major cause of subsequent liver cancer.

Intense research is being carried out into HCV to understand the mechanisms of the virus-associated pathogenesis. Autophagy plays an important role in this: autophagy leads to a kind of recycling of the body's cell components; whole cells or cell components are broken down and reused. It is also important for transport processes. Some viruses – including HCV – use autophagy to ensure they are released from the infected cells. The virus particles are released in the form of vesicles, resulting in a masking of the viruses.

Es ist bekannt, dass die HCV-Infektion mit erhöhten Spiegeln von oxidativem Stress verbunden ist. Der HCV-induzierte oxidative Stress spielt eine wichtige Rolle bei den pathologischen Prozessen, die mit einer HCV-Infektion verbunden sind, wie Leberentzündung und Leberkrebs. Dass oxidativer Stress die Autophagie auslöst, ist physiologisch sinnvoll, denn oxidativer Stress beschreibt eine Stoffwechselleage, bei der eine übermäßig große Menge reaktiver Sauerstoffverbindungen gebildet wird, die erhebliche Schäden anrichten können, indem sie beispielsweise die DNA der Zellen schädigen.

Prof. Dr. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie, und einige seiner Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter untersuchten zunächst, warum es in Zellen, die HCV enthalten, zu oxidativem Stress kommt und welche Rolle der oxidative Stress für die Aktivierung der Autophagie bei der HCV-Infektion spielt. Als wichtigen Akteur haben sie hier den Transkriptionsfaktor Nrf2 ausgemacht. Transkriptionsfaktoren sind für das Ablesen der genetischen Information erforderlich. Nrf2 ist ein wichtiger Regulator der Expression von zellschützenden Genen und gehört zu den Verteidigungsmechanismen der Zellen gegen oxidativen Stress. HCV hemmt die durch Nrf2 vermittelte Genexpression. Die Forschenden entdeckten einen bisher nicht bekannten und komplexen Mechanismus, über den HCV die Nrf2-abhängige Expression zellschützender Gene hemmt und somit zu oxidativem Stress führt. Sie konnten das Wechselspiel zwischen diesem ungewöhnlichen Mechanismus der Hemmung von Nrf2, dem erhöhten oxidativen Stress, dem Anschalten der Autophagie und der Bedeutung für die Freisetzung infektiöser Viren klären.

It is known that HCV infection is associated with elevated levels of oxidative stress. HCV-induced oxidative stress plays an important role in the pathological processes associated with HCV infection, such as hepatic inflammation and liver cancer. The fact that oxidative stress triggers autophagy is physiologically significant, as oxidative stress describes a metabolic situation in which an excessively large amount of reactive oxygen compounds are formed, which may cause considerable damage, for example by damaging the DNA of the cells.

Prof. Eberhard Hildt, head of the Virology division, together with some of his colleagues, initially investigated why oxidative stress occurs in cells that contain HCV and what role oxidative stress plays in activating autophagy in HCV infections. They identified the transcription factor Nrf2 as a major player in this respect. Transcription factors are required for reading the genetic information. Nrf2 is an important regulator of the expression of cell-protecting genes and is one of the defence mechanisms of cells against oxidative stress. HCV inhibits Nrf2-mediated gene expression. The researchers discovered a previously unknown and complex mechanism by which HCV inhibits the Nrf2-dependent expression of cell-protecting genes, thus resulting in oxidative stress. They were able to shed light on the interaction between this unusual mechanism of inhibition of Nrf2, elevated oxidative stress, the triggering of autophagy, and its significance for the release of infectious viruses.



Die Wiederherstellung der Funktion des Nrf2 -Signalweges könnte ein interessanter neuer Ansatz sein, um sowohl den viralen Lebenszyklus zu hemmen, als auch die Virus-assoziierten pathologischen Prozesse zu bekämpfen.

Restoring the Nrf2 signalling pathway could be an interesting new approach, both for inhibiting the viral lifecycle and for combating the virus-associated pathological processes.

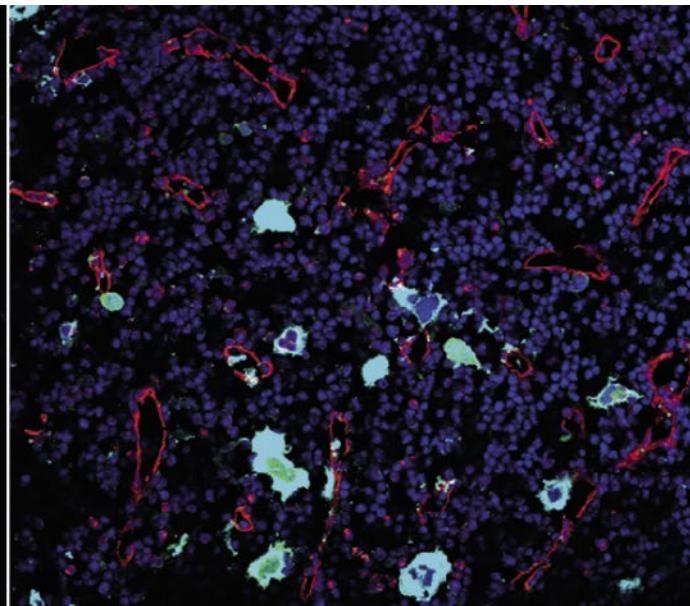
Prof. Eberhard Hildt, Leiter Abteilung Virologie
Prof. Eberhard Hildt, Head of the Virology division

LITERATUR / LITERATURE

Medvedev R, Ploen D, Spengler C, Elgner F, Ren H, Bunten S, Hildt E (2017):
HCV-induced oxidative stress by inhibition of Nrf2 triggers autophagy and favors release of viral particles.
Free Radic Biol Med 110:300-315.

Linientreue Vektoren für gezielte Genexpression in Blutplättchen

Lineage-specific vectors for targeted gene expression in blood platelets



Aus Blustammzellen entstehen die verschiedenen Zellen des Blutes und des Immunsystems (Hämatopoese). Dazu gehören auch die Blutplättchen (Thrombozyten). Diese können genetisch modifiziert werden.

Blood stem cells give rise to the various cells of the blood and the immune system (haematopoiesis). These include blood platelets (thrombocytes). They can be genetically modified.

Thrombozyten verkleben nach Verletzungen der Blutgefäße, vernetzen sich mit Gerinnungsfaktoren und dichten die Wunde ab. Sie sind unverzichtbar für die Blutgerinnung. Thrombozyten haben nur eine Lebensdauer von acht bis zwölf Tagen und entstehen über Vorläuferzellen – Promegakaryozyten und Megakaryozyten – aus hämatopoetischen Stammzellen (HSZ). In der abschließenden Differenzierung entstehen schließlich die Blutplättchen.

Modifizierte Viruspartikel – lentivirale Vektoren – dienen als Genvähren, mit denen zu Behandlungszwecken genetisches Material in das Erbgut von Körperzellen eingebracht werden kann. Werden die HSZ selbst genetisch verändert, sorgt das für eine langfristige Präsenz des übertragenen Gens im blutbildenden System. Dies ist auch bereits erfolgreich in der Gentherapie von monogenetischen

After damage to the blood vessels, platelets attach to vessels at the damage site, form networks with coagulation factors and seal the wound. They are indispensable for the clotting process. Platelets only have a lifespan of eight to twelve days and are produced from haematopoietic stem cells (HSCs) via precursor cells – promegakaryocytes and megakaryocytes. The final differentiation gives rise to the platelets.

Modified virus particles – lentiviral vectors – act as gene vectors that can be used to introduce genetic material into the genome of somatic cells for therapeutic purposes. Genetically altering the HSCs ensures the long-term presence of the transferred gene in the haematopoietic system. This has already been successfully applied in the gene therapy of monogenic diseases, i.e. diseases

Erkrankungen, das sind Erkrankungen, die durch ein einzelnes Gen verursacht werden, eingesetzt worden. Eine genetische Veränderung der HSZ wirkt sich allerdings auf alle Zellen aus, die aus ihnen hervorgehen. Wie lassen sich gezielt Thrombozyten – beispielsweise bei einem Gendefekt in diesen Zellen – genetisch modifizieren?

Die Suche nach geeigneten Vektoren für die zielgerichtete Genexpression in ausgewählte Zellen ist eines der zentralen Forschungsthemen von Prof. Ute Modlich, Leiterin der Forschungsgruppe „Genmodifikation in Stammzellen“ am Paul-Ehrlich-Institut und stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Zentrale Tierhaltung der Abteilung Veterinärmedizin.

Es gibt zwar schon virale Vektoren, mit denen Gene in Megakaryozyten (MZ) exprimiert werden können. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die bisher hierfür eingesetzten Promotoren nicht die erforderliche Spezifität besitzen. Der Promotor ist derjenige Bereich eines Gens, der den Startpunkt und die Ablesehäufigkeit des Gens bestimmt (Transkription) und damit festlegt, wie oft das Genprodukt – ein bestimmtes Protein – gebildet wird. Um hier nach Möglichkeiten für eine spezifischere Aktivität zu suchen, entwickelten Modlich und ihre Forschergruppe selbst inaktivierende lentivirale Vektoren und verglichen mit ihnen unterschiedliche Promotorfragmente MK-spezifischer Gene. Dabei machten sie einen bestimmten Promotor des Gens hGP6 als spezifischen aus. Dies wiesen die Forschenden nicht nur in Zellmodellen, sondern auch in Mäusen mit transplantierten HSZ nach. Sie konnten schließlich zeigen, dass sich mit ausgewählten Promotorfragmenten in lentiviralen Vektoren quasi linientreu die Expression der Gene ganz spezifisch nur in die Megakaryozyten als Vorstufe der Thrombozyten induzieren ließ.

caused by a single gene. Genetic modifications of HSCs affect all progeny cells arising from them. How can platelets be genetically modified in a targeted fashion – for example, in the event of a genetic defect in these cells?

The search for suitable vectors for targeted gene expression in selected cells is one of the central themes of the research carried out by Prof. Ute Modlich, head of the Gene Modification in Stem Cells research group at the Paul-Ehrlich-Institut and deputy head of the Animal Facilities section of the Veterinary Medicine division.

There are already viral vectors for gene expression in megakaryocytes (MKs). There are, however, indications that the vectors which have been used hitherto do not possess the required specificity. Specificity of expression is mediated by the promoters used in the vectors. The promoter is the region of a gene that determines the starting point and read frequency of the gene – the transcription – and thus defines how often the gene product – a specific protein – is formed. To search for possibilities for a more specific activity, Prof. Modlich and her research group developed self-inactivating lentiviral vectors with different promoter fragments of MK-specific genes and compared their activity in the different blood cell lineages. They identified the promoter of the gene hGP6 to be most specific. The researchers demonstrated this not only in cell models, but also in mice with transplanted HSCs. Finally, they were able to show that it was possible with selected promoter fragments in lentiviral vectors to induce lineage-specific gene expression quite specifically in the megakaryocytes as a precursor to platelet formation.



Die neuen lentiviralen Vektoren erlauben die hochspezifische Modifikation von Megakaryozyten und Blutplättchen durch Transplantation entsprechend genetisch veränderter Blutstammzellen.

The new lentiviral vectors enable the highly specific modification of megakaryocytes and platelets by the transplantation of genetically modified blood stem cells.

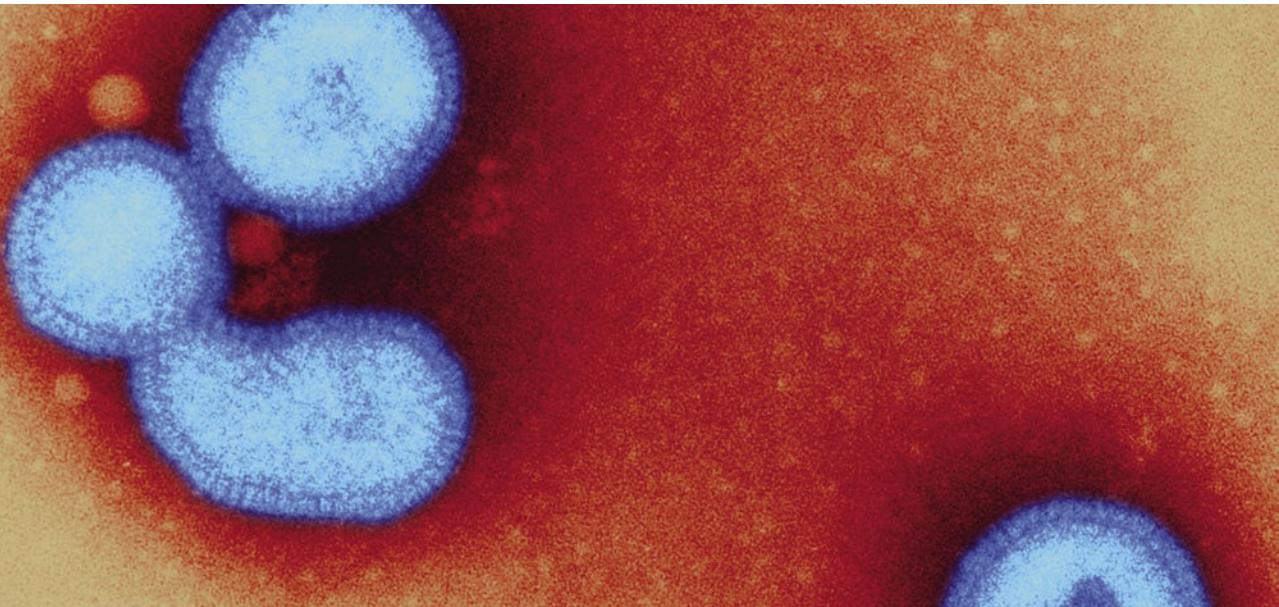
Prof. Ute Modlich, LOEWE-Professorin für gezielte Genmodifikation in Stammzellen

Prof. Ute Modlich, LOEWE Professor of Targeted Gene Modification in Stem Cells

LITERATUR / LITERATURE

Latorre-Rey LJ, Wintterle S, Dütting S, Kohlscheen S, Abel T, Schenk F, Wingert S, Rieger MA, Nieswandt B, Heinz N, Modlich U (2017): Targeting expression to megakaryocytes and platelets by lineage-specific lentiviral vectors. J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):341-355

Auf dem Weg zu Universal-Grippeimpfstoffen? Towards universal flu vaccines?



Die Grippewelle 2017/18 verlief in Deutschland mit mehr als 1600 Todesfällen außergewöhnlich schwer. Intensiv wird nach einer wirksamen Grippeimpfung gesucht, die nicht jährlich erneuert werden muss.

The flu epidemic in Germany in 2017/18 was unusually severe, with more than 1,600 deaths. Scientists are urgently searching for an effective flu vaccine that no longer requires annual updates.

Die saisonale Grippewelle wird von unterschiedlichen Influenza-virus-Stämmen verursacht, die in Influenza-A- und B-Subtypen eingeteilt werden. Die Influenzaviren unterscheiden sich u.a. in den Oberflächenproteinen Hämagglutinin und Neuraminidase. Der beste Schutz vor der Grippe ist die Grippeimpfung. Die Problematik dabei: Es kursieren immer wieder unterschiedliche Virus-Subtypen, die sich zudem noch verändern können. Deswegen wird vor jeder Grippeaison von der Weltgesundheitsorganisation WHO abgeschätzt, welche Influenza-Subtypen in der kommenden Wintersaison vermutlich kursieren werden. Die Grippeimpfstoffe enthalten dann Antigene – Oberflächenbestandteile des Virus, die eine Immunreaktion auslösen – von den drei bzw. vier am häufigsten vermuteten Subtypen. Die derzeit verfügbaren inaktivierten Grippeimpfstoffe sind vor allem auf die Immunantwort gegenüber

Seasonal flu epidemics are caused by different strains of influenza virus that are divided into subtypes A and B. Influenza viruses differ, among other things, in their surface proteins haemagglutinin and neuraminidase. Vaccination is the best protection against influenza infection. However, the virus subtypes in circulation vary each year and may acquire additional mutations over time. For this reason, each spring the World Health Organization (WHO) predicts which influenza subtypes are likely to be circulating in the forthcoming winter season. Flu vaccines then contain antigens – surface elements of the virus that trigger an immune response – of the three or four subtypes that are expected to be most prevalent. The currently licensed inactivated flu vaccines primarily target the immune response to the haemagglutinin

dem Antigen Hämagglutinin ausgerichtet. Nachteil dieses Antigens: Es verändert seine Oberflächenstruktur bereits im Verlauf einer Grippesaison, wodurch die Wirksamkeit der Impfstoffe abnehmen kann.

Anders ist die Situation bei dem anderen Oberflächenprotein, der Neuraminidase: Sie ist in den Influenzaviren stärker konserviert, verändert sich also weniger häufig. Forschende des Paul-Ehrlich-Instituts um Prof. Veronika von Messling, bis September 2018 Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin, haben in Zusammenarbeit mit Forschenden des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) und des Instituts für Virologie und Immunologie in Mittelhäusern, Schweiz, untersucht, ob auch die Neuraminidase eine Immunantwort auslösen und damit einen Beitrag zum Infektschutz liefern kann. Sie nutzten das Vesikuläre Stomatitis-Virus (VSV) als Vektorimpfstoff und Überträger der genetischen Information von Hämagglutinin- und Neuraminidase-Antigen. Damit testeten sie die Immunantwort bei Mäusen und Frettchen gegen Hämagglutinin- und Neuraminidase-Proteine verschiedener Influenzavirusstämme. Das Ergebnis: Die gegen Neuraminidase geimpften Tiere waren gegenüber den Influenzaviren mit dem identischen Neuraminidase-Subtyp ebenso gut geschützt wie die Tiere, deren Impfung sich gegen das Hämagglutinin-Protein gerichtet hatte. Die Neuraminidase-basierten Impfstoffe führten sogar zur Immunität gegenüber Influenzaviren mit einem anderen Hämagglutinin-Subtyp (Kreuzprotektion), solange sie weiterhin den gleichen Neuraminidase-Subtyp trugen. Dieser Schutz ließ sich durch die Bestimmung bestimmter Antikörper in den Tieren prognostizieren.

antigen. This antigen is highly variable, often changing its surface structure even in the course of a single flu season, which may reduce the efficacy of the vaccines.

The situation is different with the other surface protein, neuraminidase, since it is generally conserved more. Researchers from the Paul-Ehrlich-Institut led by Prof. Veronika von Messling, head of the Veterinary Medicine division until September 2018, in collaboration with the German Centre for Infection Research (DZIF) and the Institute of Virology and Immunology in Mittelhäusern, Switzerland, investigated whether the neuraminidase protein can also trigger an immune response that contributes to protection. They used the vesicular stomatitis virus (VSV) as a vaccine vector and carrier of the genetic information of haemagglutinin and neuraminidase antigens. They then tested the immune response in mice and ferrets to both antigens from various strains of influenza virus. The result: animals that had been vaccinated against neuraminidase were equally well protected against challenge with a matched virus as animals whose vaccination had been targeted at the haemagglutinin protein. The neuraminidase-based vaccines even resulted in immunity to influenza viruses with a different haemagglutinin subtype (cross-protection), as long as they carried the same neuraminidase subtype. The extent of this protection could be predicted by the detection of specific antibodies in the animals.



Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass Neuraminidase-Antigene das Potenzial besitzen, einen Beitrag zur Entwicklung von Grippeimpfstoffen mit einem breiteren Schutz zu leisten.

Our results suggest that neuraminidase antigens have the potential to contribute to the development of flu vaccines that offer wider protection.

Prof. Veronika von Messling, bis September 2018 Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin

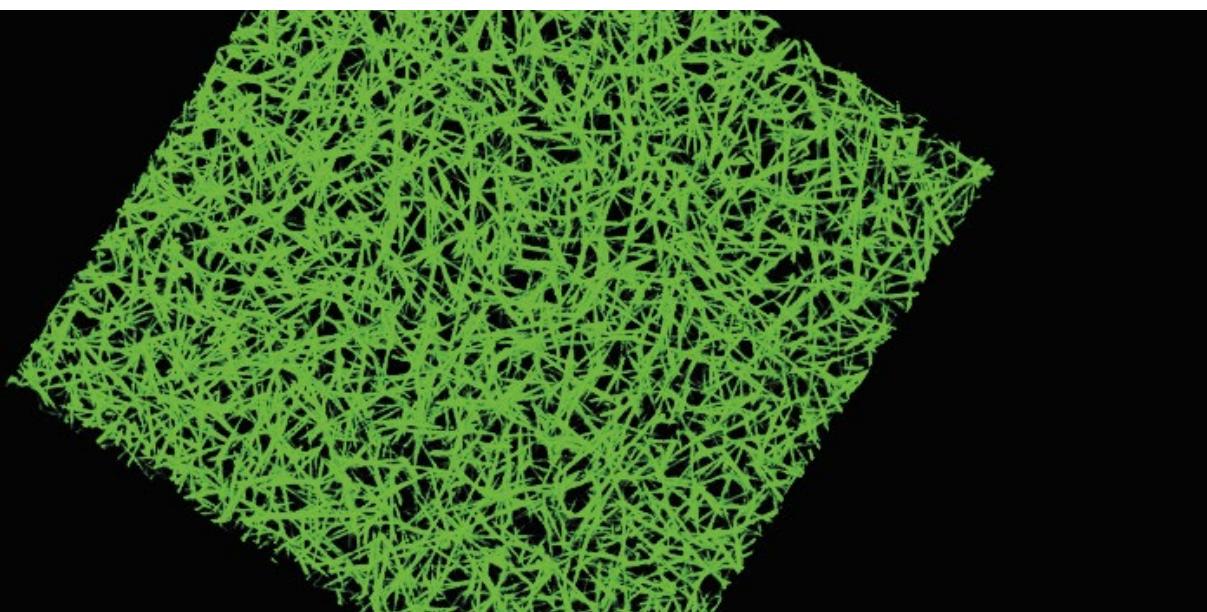
Prof. Veronika von Messling, Head of the Veterinary Medicine division until September 2018

LITERATUR / LITERATURE

Walz L, Kays SK, Zimmer G, von Messling V (2018): Neuraminidase-Inhibiting Antibody Titers Correlate with Protection from Heterologous Influenza Virus Strains of the Same Neuraminidase Subtype. J Virol. 2018 Aug 16;92(17)

Einem janusköpfigen Blutbestandteil auf der Spur

On the trail of a Janus-headed blood component



Ein Protein voller Widersprüche: FSAP als Bestandteil des Blutes kann beides – Blutgerinnung beschleunigen und Bluterinnssel auflösen.

A protein full of contradictions: FSAP is a component of blood that can both accelerate clotting and dissolve blood clots.

Im Rahmen der staatlichen Chargenfreigabe von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen wie Prothrombin-komplex-Konzentraten identifizierten Experten des Paul-Ehrlich-Institut vor einigen Jahren ein Protein, das in der Lage ist, bestimmte andere plasmatische Eiweiße zu spalten (proteolytische Aktivität). Das Protein, das den Namen Faktor-VII-aktivierende Protease FSAP erhielt, spaltet den Gerinnungsfaktor VII und beschleunigt damit die Gerinnung. FSAP kann jedoch nicht nur die Blutgerinnung beschleunigen, sondern auch ein System in Gang setzen, das die Blutgerinnssel wieder auflöst (Fibrinolyse). Diese Janusköpfigkeit macht die Suche nach der vorherrschenden Wirkung des Enzyms im Menschen schwierig.

Several years ago, in the context of the official batch release of medicinal products for the treatment and prevention of haemorrhaging, such as prothrombin complex concentrates, Paul-Ehrlich-Institut experts identified a protein that is able to cleave certain other plasma proteins (proteolytic activity). This protein, which was named Factor VII Activating Protease (FSAP), cleaves coagulation factor VII and thus accelerates the clotting process. However, not only can FSAP accelerate clotting, it can also initiate a process that dissolves blood clots (fibrinolysis). Its Janus-headed nature complicates the search for the enzyme's predominant effect in humans.

Es ist auch lange bekannt, dass FSAP Fibrinogen spaltet, ein ebenfalls für die Blutgerinnung wichtiges Protein. Fibrinogen, auch als Gerinnungsfaktor I bezeichnet, wird bei der Blutgerinnung in Fibrin umgewandelt. Das Fibrin bildet gemeinsam mit zellulären Bestandteilen des Blutes das Blutgerinnssel, den Thrombus. Veränderungen im Fibrinogen haben einen starken Einfluss auf die Struktur und Funktion eines Fibringerinnssels und werden mit arterieller und venöser Thrombose in Zusammenhang gebracht.

Welche Wirkung mit der Spaltung des Fibrinogens durch FSAP einhergeht, gingen Forschende um Dr. Michael Etscheid, stellvertretender Leiter des Fachgebiets Gerinnungsprodukte II der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin, nach. Hierzu behandelten sie menschliches Fibrinogen mit FSAP und stellten fest, dass Fibrinogen durch die Protease auf charakteristische Weise gespalten wird. Während der Gerinnung zeigte das verkürzte Fibrinogen eine verzögerte Aggregatbildung. Auch kam es zu veränderten Fibringerinnsseln, die auf eine geringere Dicke der Fibrinfasern hinweisen. Mittels mikroskopischer Untersuchungen und Permeationsexperimenten wiesen die Forschenden eine veränderte Fibrinnetzstruktur mit dünneren Fasern und geringerer Porengröße nach. Auch waren diese Gerinnssel deutlich weniger stabil gegenüber fibrinolytischen Enzymen.

Diese Effekte des FSAP auf das Fibrinogen waren bisher nicht bekannt. Offenbar wird dadurch die Auflösung von Blutgerinnsseln deutlich erleichtert. Dies könnte *in vivo* zu einer vermindernten Fibrinablagerung während der Thrombusbildung und zu einer schnelleren Auflösung eines Blutgerinnssels beitragen. Ob FSAP im Gefäßsystem tatsächlich eine Schutzfunktion einnimmt, indem es beispielsweise das Thromboserisiko verringert, und ob sich diese Eigenschaft klinisch nutzen lässt, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

It has long been known that FSAP cleaves fibrinogen, another protein that is important for the clotting of blood. Fibrinogen, also known as coagulation factor I, is converted into fibrin during clotting. This fibrin, together with cellular components of the blood, forms a blood clot or thrombus. Changes in the fibrinogen have a strong influence on the structure and function of a fibrin clot and are associated with arterial and venous thrombosis.

Researchers led by Dr Michael Etscheid, deputy head of the Coagulation Products II section of the Haematology / Transfusion Medicine division, investigated what effect is produced by the cleavage of fibrinogen by FSAP. They treated human fibrinogen with FSAP and found that fibrinogen is cleaved by the protease in a characteristic manner. During clotting, the shortened fibrinogen displayed delayed aggregation. There were also changes in the fibrin clots which pointed to a reduced thickness of the fibrin fibres. By means of microscopic examinations and permeation experiments, the researchers established that there was a modified fibrin network structure with thinner fibres and a smaller pore size. These clots also displayed significantly reduced resistance against fibrinolytic enzymes.

These effects of FSAP on fibrinogen had not been previously known. It is apparent that they significantly facilitate the dissolution of blood clots. This could contribute *in vivo* to reduced fibrin deposition during thrombus formation and to faster dissolution of blood clots. Investigations are ongoing into whether FSAP actually performs a protective function in the vascular system, e.g. by reducing the risk of thrombosis, and whether this property could be used in a clinical setting.



*Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Wirkung von FSAP vor allem darin besteht, Blutgerinnssel aufzulösen und die Thrombolyse zu verbessern. Derzeit erforschen wir, ob dies auch *in vivo* von Bedeutung ist.*

*Our results show that the effect of FSAP is primarily to dissolve blood clots and to improve thrombolysis. We are currently investigating whether this is also of significance *in vivo*.*

Dr. Michael Etscheid, stellvertretender Leiter des Fachgebiets Gerinnungsprodukte II

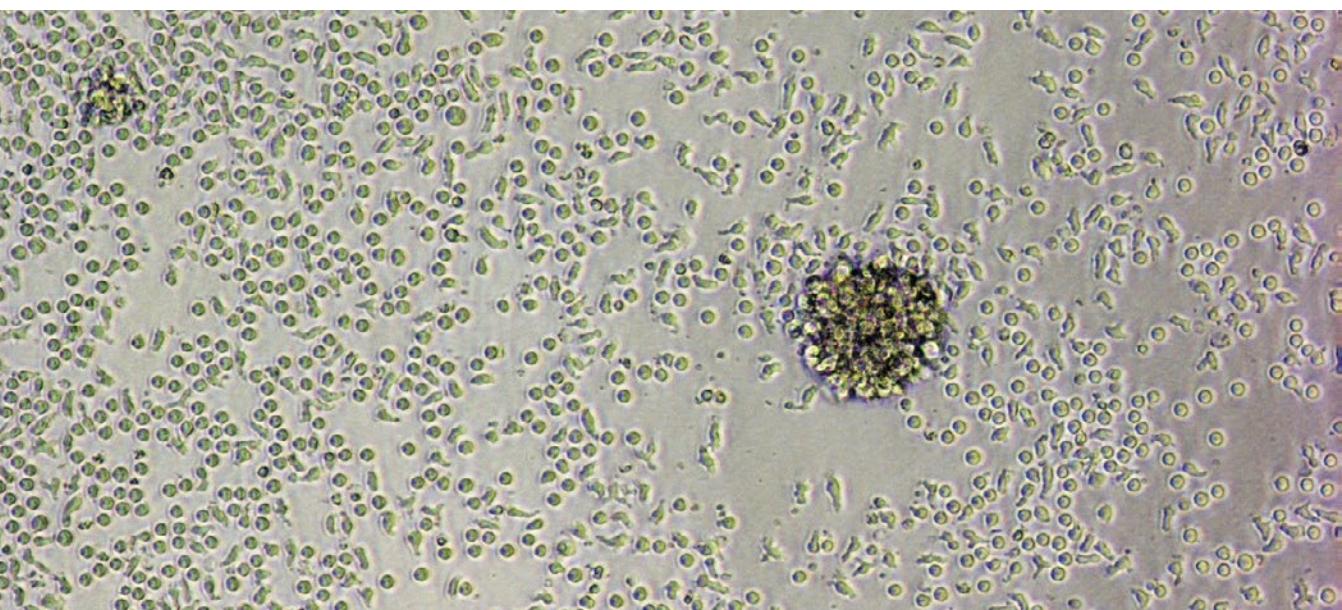
Dr Michael Etscheid, deputy head of the Coagulation Products II section

LITERATUR / LITERATURE

Etscheid M, Subramaniam S, Lochnit G, Zabczyk M, Undas A, Lang IM, Hanschmann KM, Kanse SM (2018). Altered structure and function of fibrinogen after cleavage by Factor VII Activating Protease (FSAP). *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 Oct;1864(10):3397-3406

CAR-T-Zell-Arzneimittel – die Herausforderungen sind groß

CAR T cell medicinal products – the challenges are huge



Im August 2018 wurden in Europa die ersten zwei CAR-T-Zell-Arzneimittel zur Immuntherapie gegen Krebs zugelassen – wie lässt sich die Entwicklung solch wichtiger neuer Krebsarzneimittel beschleunigen?

In August 2018, the first two CAR T cell medicinal products for immunotherapy for cancer were authorised in Europe – how can the development of such important new cancer drugs be accelerated?

Der Werkzeugkasten der Krebsmediziner wächst: Seit August 2018 stehen für Patienten mit bestimmten Formen von Blutkrebs, bei denen alle anderen Therapien versagt haben, sogenannte CAR-T-Zell-Arzneimittel als Behandlungsoption zur Verfügung. Hinter dem kryptischen Namen CAR-T-Zellen verbirgt sich ein völlig neues Therapiekonzept: Die zum Immunsystem gehörenden T-Zellen des Patienten werden für den Kampf gegen die Krebszellen bewaffnet. Die Zellen werden hierfür dem Krebspatienten entnommen und außerhalb des Körpers genetisch verändert, so dass sie nun einen gentechnisch konstruierten, chimären Antigenrezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche tragen. Diese CAR-T-Zellen werden dem Patienten rückinfundiert. Sie erkennen nun spezifische Oberflächenstrukturen (Antigene) auf den Krebszellen.

The toolbox available to cancer specialists is expanding: since August 2018, CAR T cell medicinal products have been available as an option for treating patients with certain forms of leukaemia in which all other therapies have failed. The somewhat cryptic name CAR T cells refers to a completely new therapeutic approach: T cells from the patient's immune system are armed with a weapon to fight the cancer cells. This involves collecting cells from the cancer patient and genetically modifying them outside the body, so that they now carry a genetically engineered chimeric antigen receptor (CAR) on their surface. These CAR T cells are then re-infused into the patient. They now recognise specific surface structures (tumour antigens) on the cancer cells. Upon tumour antigen recognition, the CAR T cells multiply and kill the cancer cells.

Kommen die CAR-T-Zellen mit den Krebszellen über die Antigen-erkennung in Kontakt, vermehren sie sich und töten die Krebszellen ab. Eindrucksvolle Therapieerfolge wurden mit dieser Therapie in der Entwicklungsphase bereits erzielt. Allerdings sind mit der Behandlung teilweise sehr schwere Nebenwirkungen verbunden.

Die Dynamik in der Entwicklung dieser Arzneimittel schlägt sich auch in der Anzahl klinischer Studien – der Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel beim Menschen – nieder. Waren es im Jahr 2007 noch elf Studien, so wurden im Jahr 2018 bis November 316 klinische Studien weltweit registriert. Experten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sind für die Genehmigung solcher Studien in Deutschland zuständig. Präzisionsarzneimittel wie CAR-T-Zellen zu entwickeln, verlangt von allen Beteiligten – von den akademischen Instituten über die pharmazeutische Industrie bis hin zu den Spezialisten in den regulatorischen Behörden – ein Höchstmaß an wissenschaftlichem Know-how und logistischem Zusammenspiel. Wie lässt sich die Komplexität reduzieren, ohne Kompromisse bei Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte einzugehen? Gibt es einen optimalen Weg zu innovativen Arzneimitteln, der Patienten und Patientinnen frühzeitiger Zugang zu innovativen Arzneimitteln verschafft, um ihr Leben zu retten? Experten des PEI um Prof. Christian Buchholz, Projektleiter im Horizon 2020-geförderten EU-Forschungsverbund CARAT, und Dr. Jessica Hartmann in seiner Arbeitsgruppe haben hierzu mit Unterstützung des CARAT-Konsortiums alle weltweit verfügbaren Daten von CAR-T-Zell-Arzneimitteln analysiert und Handlungsempfehlungen entwickelt, wie der Weg von der Forschung zur klinischen Anwendung beschleunigt werden könnte. Jetzt gilt es, die Akteure für diese Ansätze zu gewinnen und so die Prozesse der Arzneimittelentwicklung zu optimieren.

During its development phase, this therapy had already achieved some impressive therapeutic successes. In certain cases, however, the treatment is associated with very severe adverse reactions.

The momentum behind the development of these medicinal products is also reflected in the number of clinical studies – the testing of the efficacy and safety of medicinal products in humans. While there were 11 studies in 2007, in November 2018 no less than 316 clinical studies were registered worldwide. Experts at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) are responsible for approving these studies in Germany. Developing precision medicinal products such as CAR T cells requires the highest level of scientific expertise and logistical cooperation from all those involved – from academic institutions to the pharmaceutical industry to the specialists at regulatory agencies. How can complexity be reduced without compromising the quality, safety and efficacy of the products? Is there an optimum pathway that could give patients early access to innovative medicinal products that might save their lives? Experts at the PEI led by Prof. Christian Buchholz, team leader of the Horizon 2020-funded CARAT EU research project, and Dr Jessica Hartmann, supported by the CARAT consortium, have analysed all the data available worldwide relating to CAR T cell medicinal products and have drawn up recommendations for action to accelerate the pathway from research to clinical application. Now it is a question of gaining support for these approaches from the various stakeholders and thus optimising the processes involved in the development of these medicinal products.



Durch gute Vernetzung und frühzeitige wissenschaftliche Beratung durch Experten des PEI lassen sich manche Fallstricke vermeiden und lässt sich der Weg zu mehr innovativen Arzneimitteln ebnen.

With good networking and early scientific advice from experts at the PEI, many pitfalls can be avoided and we can pave the way for more innovative medicinal products.

Prof. Christian Buchholz, Leiter der Forschungsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie

Prof. Christian Buchholz, head of the Molecular Biotechnology and Gene Therapy research group

LITERATUR / LITERATURE

Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ (2017): Clinical development of CAR-T cells – challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med* 9: 1183-1197.

Bakteriengeißeln als Adjuvanzien für Impfstoffe gegen Allergien

Bacterial flagella as adjuvants for vaccines against allergies



Das menschliche Immunsystem erkennt typische Oberflächenstrukturen von Krankheitserregern und reagiert sofort. Lassen sie sich als Wirkverstärker in Impfstoffen nutzen?

The human immune system recognises the typical surface structures of pathogens and reacts immediately. Could they be used as adjuvants in vaccines?

Eigentlich dienen sie der Fortbewegung frei schwimmender Bakterien: spiralförmige Proteinfäden, die aus dem Eiweiß Flagellin bestehen. Sie befinden sich auf der Oberfläche bestimmter Bakterien (Flagellen). Flagellin wird von dem Mustererkennungsprotein Toll-like-Rezeptor 5 (TLR5) erkannt. Solche Proteine befinden sich auf Zellen des angeborenen Immunsystems des Menschen und identifizieren Krankheitserreger anhand charakteristischer Merkmale. Bei Kontakt mit ihnen aktivieren sie das Immunsystem. Das macht Flagellin zu einem vielversprechenden Adjuvans für Impfstoffe. Zudem lässt es sich gut in sog. Fusionsproteinen mit Antigenen verknüpfen, gegen die eine Immunantwort erzeugt werden soll.

The primary function of bacterial flagella – helical filaments containing the protein flagellin – is to enable the locomotion of free-floating bacteria. They are found on the surface of certain bacteria (flagellates). Flagellin is recognised by the pattern recognition protein toll-like receptor 5 (TLR5). These proteins are located on cells of the human innate immune system and identify pathogens by means of characteristic features. Upon contact with them, they activate the immune system. This makes flagellin a promising adjuvant for vaccines. In addition, it is possible to link flagellin with the antigens against which an immune response is desired; this linking can easily be achieved in fusion proteins.

Wie solche Fusionsproteine effizient Immunantworten gegen das enthaltene Antigen auslösen, haben Forschende aus dem Paul-Ehrlich-Institut um Dr. Stefan Schülke, Forschungsgruppe Molekulare Allergologie des Vizepräsidenten, Prof. Stefan Vieths, im Verbund mit Forschenden aus Mainz, Essen und Wien aufgedeckt. Hierfür untersuchten sie ein von ihnen entwickeltes Fusionsprotein aus Flagellin A und dem Hauptallergen des Birkenpollens Bet v 1. Anders als beim Schutz vor Infektionskrankheiten geht es bei der Impfung gegen Allergien wie Heuschnupfen darum, das Immunsystem auf eine Weise zu stimulieren, die zu einer Gewöhnung gegenüber dem Allergen führt.

Die Forschenden fanden heraus, dass das Fusionsprotein, nicht aber die bloße Mischung beider Einzelproteine allergische Reaktionen im Mausmodell verhinderte. Auch entdeckten sie, dass dendritische Zellen das Fusionsprotein sehr viel besser aufnehmen als eine simple Mischung der beiden Einzelproteine. Dendritische Zellen sind wichtige Immunzellen, die für die Präsentation von Pathogenen und damit die Einleitung von Immunantworten relevant sind. Das Fusionsprotein stimulierte diese Zellen sehr stark, die in der Folge sowohl pro- als auch antizündliche Botenstoffe ausschütteten. Darüber hinaus wurde der Zellstoffwechsel unter Beteiligung des sogenannten mTOR1-Komplexes aktiviert. Der mTOR1-Komplex ist ein zentraler Regulator der Stoffwechselaktivität in allen Körperzellen und ist auch für die Einleitung von Immunantworten bedeutsam. Die Aktivierung des Zellstoffwechsels führte wiederum zur Freisetzung des entzündungshemmenden Botenstoffs Interleukin-10 (IL-10), welches letztlich allergische Immunantworten zu unterdrücken vermochte.

Researchers from the Paul-Ehrlich-Institut led by Dr Stefan Schülke of the Vice President's (Prof. Stefan Vieths) Molecular Allergology research group, in association with researchers from Mainz, Essen and Vienna, have discovered how these fusion proteins can efficiently trigger immune responses against the antigen they contain. They did this by investigating a fusion protein they had developed from flagellin A and the major birch pollen allergen Bet v 1. Unlike protection against infectious diseases, vaccination against allergies such as hay fever is a question of stimulating the immune system in a way that leads to tolerance to the allergen.

The researchers found that the fusion protein prevented allergic reactions in the mouse model – but that a simple mixture of the two individual proteins did not. They also discovered that dendritic cells take up the fusion protein much more effectively than a simple mixture of the two individual proteins. Dendritic cells are important immune cells that are relevant to the presentation of pathogens and thus the initiation of immune responses. The fusion protein stimulated these cells very strongly, and they subsequently released both pro- and anti-inflammatory messenger substances. In addition, cell metabolism was activated with the participation of the mTOR1 complex. The mTOR1 complex is a central regulator of metabolic activity in all somatic cells and is also of significance for the initiation of immune responses. The activation of the cell metabolism in turn led to the release of the anti-inflammatory messenger substance Interleukin-10 (IL-10), which was ultimately able to suppress allergic immune responses.



Unsere Forschungsergebnisse tragen dazu bei, die komplexen Effekte solcher Impfstoffkandidaten auf das Immunsystem besser zu verstehen, was wiederum die Entwicklung neuer Impfstoffkandidaten begünstigt.

Our research findings contribute to a better understanding of the complex effects of these candidate vaccines on the immune system, which in turn helps with the development of new candidate vaccines.

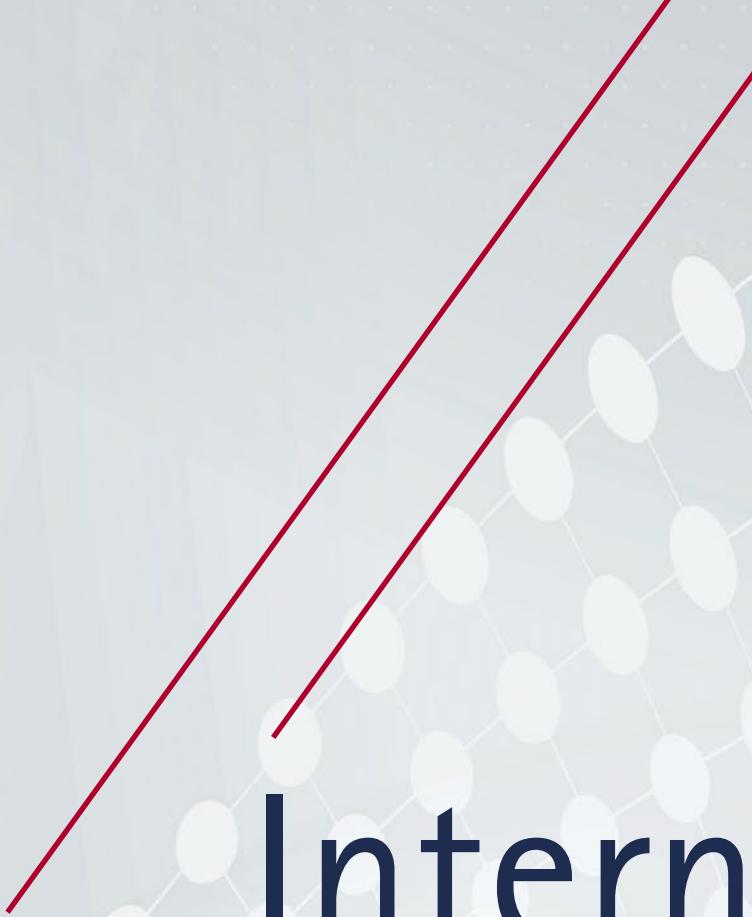
Dr. Stefan Schülke, Forschungsgruppe Molekulare Allergologie des Vizepräsidenten

Dr Stefan Schülke, Vice President's Molecular Allergology research group

LITERATUR / LITERATURE

Schülke S, Fiedler AH, Junker C, Flaczyk A, Wolfheimer S, Heinz A, Beckert H, Nagl B, Bohle B, Vieths S, Toda M, Scheurer S (2018): Critical role of mammalian target of rapamycin for IL-10 dendritic cell induction by a flagellin A conjugate in preventing allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 141: 1786-1798.





Internationale Arbeit International work

Gut aufgestellt: PEI übernimmt UK-Verfahren und -Prüfungen

Well positioned: PEI takes on UK procedures and tests



Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) stärkt seine regulatorischen Kapazitäten, um die Versorgung mit Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln nach dem Brexit sicherzustellen.

The Paul-Ehrlich-Institut (PEI) is reinforcing its regulatory capacities to ensure the supply of vaccines and biomedicines after Brexit.

Mit dem Brexit verabschiedet sich das Vereinigte Königreich (UK) als wichtiger Akteur aus dem europäischen Netzwerk der Arzneimittelbehörden – mit möglichen Auswirkungen auf die Arzneimittelversorgung in Europa. Das PEI hat die Situation frühzeitig analysiert, personelle Kapazitäten geschaffen und sein Engagement im europäischen Netzwerk ausgebaut, um Zulassungsverfahren und Chargenprüfungen vom UK zu übernehmen und so potentiell Engpässen vorzubeugen.

Als Folge des Brexits scheidet UK aus der EMA und der Gruppe der Leitungen der nationalen Zulassungsbehörden (HMA) aus. Britische OMCL stellen keine europäischen Freigabezertifikate für Arzneimittelchargen mehr aus. Andere Mitgliedstaaten müssen die

With the United Kingdom's exit from the EU, the European network of medicinal product agencies is losing a major player – with potential effects on the supply of medicinal products in Europe. The PEI analysed the situation at an early stage, increased its personnel capacities and expanded its involvement in the European network, to enable it to take on some of the UK's marketing authorisation procedures and batch testing and thus prevent potential bottlenecks.

As a result of Brexit, the UK will be leaving the EMA and the Heads of Medicine Agencies (HMA). British OMCLs will no longer be issuing European release certificates for batches of medicinal products. Other Member States must take on the work of the UK

Europäisches Netzwerk

Drei Organisationen regeln maßgeblich die Zulassung und Prüfung von Arzneimitteln in Europa:

- **Europäische Arzneimittelagentur (EMA):** Sie koordiniert zentralisierte Verfahren vor und nach der Zulassung von Arzneimitteln. Die Nutzen-Risiko-Bewertung der Arzneimittel wird von ausgewählten nationalen Zulassungsbehörden vorgenommen. Die Europäische Kommission spricht die Zulassungen aus, die in der gesamten EU/EWR gelten.
- **Nationale Zulassungsbehörden (NCA)** koordinieren die Erweiterung nationaler Zulassungen auf weitere EU/EWR-Mitgliedstaaten nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) und dem Dezentralen Verfahren (DCP). Der Zulassungsinhaber beauftragt die Erweiterung für Staaten seiner Wahl.
- **Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM):** Das Netzwerk der Offiziellen Kontrollabore (OMCL) übernimmt die staatliche Chargen- und Produktprüfung für die EU.

European network

Three organisations play a key role in regulating the marketing authorisation and testing of medicinal products in Europe:

- The European Medicines Agency (EMA) coordinates centralised procedures before and after the marketing authorisation of medicinal products. The benefit/risk assessment of medicinal products is undertaken by selected national competent authorities. The European Commission grants the marketing authorisations, which are valid throughout the EU/EEA.
- National competent authorities (NCAs) coordinate the extension of national marketing authorisations to other EU/EEA Member States in accordance with the Mutual Recognition Procedure (MRP) and the Decentralised Procedure (DCP). The holder of the marketing authorisation applies for it to be extended to the states of its choice.
- European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM): the network of Official Medicines Control Laboratories (OMCLs) is responsible for official batch and product testing on behalf of the EU.

Arbeit der UK-Behörden übernehmen. Bereits im ersten Quartal 2018 hat die EMA in Abstimmung mit den HMA die federführenden Zuständigkeiten, die (Co-)Rapporteurschaften, für zentralisierte Verfahren von UK auf die NCA der anderen Mitgliedstaaten verteilt – 20 Mandate übernahm das PEI.

Die EMA gibt ihren Standort in London auf und hat ihren Sitz ab März 2019 in Amsterdam.

Die Zulassungsinhaber müssen MRP- und DCP-Verfahren, die UK-Behörden als Referenzmitgliedstaat (RMS) federführend bearbeiten, auf die Behörde eines anderen Mitgliedstaates übertragen. Das PEI hat frühzeitig und aktiv darüber informiert – bei Gesprächen mit Unternehmen, Industrieverbänden und auf der Webseite – und seine Bereitschaft zur Übernahme von Verfahren signalisiert. Für vier von neun betroffenen Humanarzneimitteln und zwölf von 36 Veterinärarzneimitteln hat das PEI als RMS die Verfahren übernommen.

Eine Analyse des EDQM und des PEI ergab: Das OMCL-Netzwerk kann die bisher in UK durchgeführten Prüfaufgaben auffangen. Das PEI hat sich auf ein erhöhtes Volumen an Chargenprüfungen und -freigaben für Impfstoffe und Blutprodukte eingestellt.

agencies. In the first quarter of 2018, the EMA, in coordination with the HMA, reassigned the (co-)rapporteurships for centralised procedures from the UK to the NCAs of the other Member States – the PEI took over the lead responsibility in 20 cases.

The EMA is leaving its headquarters in London and from March 2019 will be based in Amsterdam.

Marketing authorisation holders must transfer the MRP and DCP procedures which are overseen by the UK agencies as the Reference Member State (RMS) to the agency of another Member State. From an early stage, the PEI was proactive in providing information about this – in meetings with companies, industry associations and on its website – and indicated its willingness to take on procedures. The PEI has taken on procedures as the RMS for four out of nine medicinal products for human use and 12 out of 36 medicinal products for veterinary use.

An analysis by the EDQM and the PEI showed that the OMCL network could absorb the testing duties that have hitherto been carried out in the UK. The PEI is prepared for an increased volume of batch testing and releases for vaccines and blood products.

IPES: Thinktank der Allergologie

IPES: Allergology think tank



Das Internationale Paul-Ehrlich-Seminar zu Diagnostik (IPES) und Therapie von Allergien hat sich zum internationalen Forum der Allergologie entwickelt.

The International Paul Ehrlich Seminar (IPES) has developed into the leading international forum for allergology.

Fast jeder dritte Deutsche leidet unter einer Allergie – einer Volkskrankheit, deren Bekämpfung die intensive Zusammenarbeit aller Akteure erfordert. Das Internationale Paul-Ehrlich-Seminar (IPES), das 2017 in Bad Homburg stattfand, hat sich dabei zum internationalen Forum der Allergologie entwickelt. Alle drei Jahre diskutieren Experten aus klinischer Allergologie, pharmazeutischer Industrie sowie Arzneimittelbehörden und -agenturen über den aktuellen Stand der Entwicklungen in Diagnostik und Immuntherapie von Allergien. Veranstalter ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mit der weltweit einzigen Fachabteilung für die Prüfung und Zulassung von Test- und Therapieallergenen sowie zulassungsbegleitender Forschung.

Almost a third of all Germans suffer from allergies. Combating these widespread disorders requires intensive cooperation between all the players involved. The International Paul Ehrlich Seminar (IPES), which was held in Bad Homburg in 2017, has developed into the leading international forum for allergology. Every three years, experts from clinical allergology, the pharmaceutical industry and regulatory medicinal product agencies discuss the current state of developments in allergy diagnostics and immunotherapy. The event is organised by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI), which has the world's only specialist division for the testing and marketing authorisation of test and therapy allergens and for marketing authorisation-related research.

Dadurch steigen Qualität und Wirksamkeit der Allergenprodukte. Durch intensive Forschung zeichnen sich neue Therapieansätze, insbesondere bei den Nahrungsmittelallergien ab. „Das IPES mit internationalen Experten und Akteuren aus allen relevanten Bereichen hat sich dabei als Thinktank der Allergologie entwickelt“, so Prof. Vera Mahler, Leiterin der Abteilung Allergologie im PEI. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), die U.S. Food and Drug Administration (FDA), die European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) sowie die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) unterstützen die Veranstaltung.

Neue Therapieansätze bei Nahrungsmittelallergien

Lebensmittelallergien nehmen in allen industrialisierten Ländern zu. Etwa fünf Prozent der Kinder und drei bis vier Prozent der Erwachsenen sind betroffen. Den Auslöser zu vermeiden, gilt bisher als „Therapie“ der Wahl, geht aber häufig mit starker Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen einher. Eine Allergenimmuntherapie (AIT) mit Proteinextrakten wie bei Pollenallergien ist bisher bei Lebensmittelallergien nicht etabliert, weil zurückliegende Therapieversuche mit dem Risiko schwerer Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock behaftet waren. Wissenschaftler entwickeln neue Strategien wie die epikutane Hypersensibilisierung durch Aufkleben von allergenbeladenen Pflastern oder Hypoallergenen, die verträglich sind, aber eine erwünschte hohe zelluläre Immunantwort auslösen. Das IPES bietet der wissenschaftlichen Diskussion ein wichtiges Forum.

This increases the quality and efficacy of the allergen products. Intensive research is uncovering new therapeutic approaches, especially for food allergies. "The IPES, which brings together international experts and stakeholders from all the relevant fields, has developed into an allergology think tank", says Prof. Vera Mahler, head of the Allergology division at the PEI. The event is supported by the Federal Ministry of Health (BMG), the U.S. Food and Drug Administration (FDA), the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) and the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI).

New therapeutic approaches for food allergies

Food allergies are on the increase in all industrialised countries, affecting around 5% of children and 3–4% of adults. The treatment of choice has hitherto been simply to avoid the allergen, but this is often associated with a severe impairment of the quality of life of those affected. An allergen immunotherapy (AIT) with protein extracts, as is commonly used for pollen allergies, has not yet been established for food allergies, as previous therapeutic trials entailed the risk of severe reactions, including anaphylactic shock. Scientists are developing new strategies, such as epicutaneous immunotherapy, which involves affixing a patch impregnated with allergens or hypoallergens on to the patient's skin; the allergens can be tolerated, but trigger the desired high cellular immune response. The IPES provides an important forum for scientific discussion.



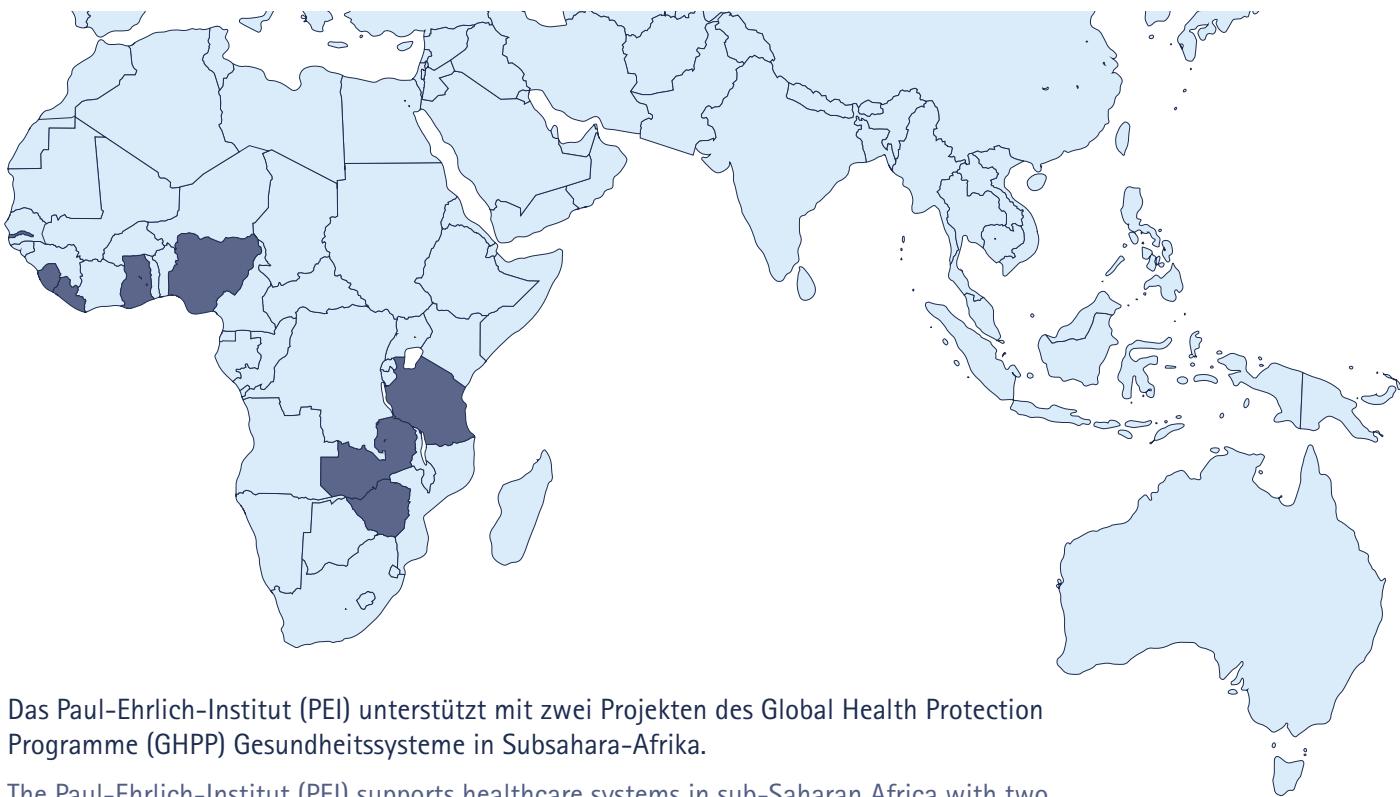
Wir stehen an einem Wendepunkt. Test- und Therapieallergene werden kontinuierlich in die strukturierte Zulassung und Prüfung überführt. Diese gilt es europa-, aber auch weltweit zu harmonisieren.

We are at a turning point. Test and therapy allergens are continuously being subjected to structured marketing authorisation and testing procedures, which have to be harmonised on a European level, but also worldwide.

Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut

Wissenstransfer zum Aufbau regulatorischer Strukturen

Transfer of knowledge for the creation of regulatory structures



Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) unterstützt mit zwei Projekten des Global Health Protection Programme (GHPP) Gesundheitssysteme in Subsahara-Afrika.

The Paul-Ehrlich-Institut (PEI) supports healthcare systems in sub-Saharan Africa with two Global Health Protection Programme (GHPP) projects.

Die Ebola-Epidemie 2014 in Westafrika hat gezeigt: Diagnostika, Impfstoffe und Therapeutika stehen im Notfall gar nicht oder nicht ausreichend zur Verfügung. Die Gesundheitssysteme sind schnell überlastet, erfolgversprechende Maßnahmen können kaum organisiert werden. Als Konsequenz initiierte das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) das Global Health Protection Programme (GHPP) mit insgesamt 16 Projekten. Zwei Projekte – BloodTrain und VaccTrain – organisiert das PEI. Das BloodTrain-Projekt hat die Verfügbarkeit von sicherem und wirksamem Blut von Blutprodukten zum Ziel. Das VaccTrain-Projekt konzentriert sich auf regulatorische Schulungen und Beratungen im Bereich Impfstoffe mit Fokus auf klinischen Studien.

The 2014 Ebola epidemic in West Africa showed that in a crisis situation diagnostic devices, vaccines and therapeutics are not available in sufficient quantities – if at all. Healthcare systems quickly become overloaded and it is almost impossible to implement promising measures.

As a consequence, the Federal Ministry of Health (BMG) launched the Global Health Protection Programme (GHPP), which comprises 16 projects in total. Two projects – BloodTrain and VaccTrain – are organised by the PEI. The aim of the BloodTrain project is to ensure the availability of safe and effective blood and blood products. The VaccTrain project focuses on regulatory training and advice in the field of vaccines, especially with regard to clinical trials.

// Nur gemeinsam ist Veränderung möglich

Partnerschaften mit etablierten Organisationen legten den Grundstein für nachhaltige Entwicklung.

- WHO, Weltgesundheitsorganisation
- CIP, eine Koalition interessierter Parteien unterstützt die internationale Harmonisierung regulatorischer Schulungen. Seit 2016 gehört das PEI zu einer CIP.
- GBT, das Benchmarking-System der WHO ist ein Werkzeug, um regulatorische Systeme zu bewerten und weiterzuentwickeln.
- NEPAD, die Neue Partnerschaft für Afrikas Entwicklung ist ein wirtschaftliches Entwicklungsprogramm der Afrikanischen Union.
- AMRH, die Afrikanische Harmonisierung der Regulation von Arzneimitteln verfolgt für die NEPAD das Ziel, eine Afrikanische Arzneimittelagentur (AMA) zu etablieren und ist seit Anfang 2018 wichtiger Partner im GHPP.
- AVAREF, das Afrikanische regulatorische Forum für Impfstoffe ist ein Netzwerk aus Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden der afrikanischen Mitgliedstaaten. Als Teil der AMRH hat AVAREF sich zum Ziel gesetzt, die Bewertung von klinischen Studien auf dem afrikanischen Kontinent zu harmonisieren und Kapazitäten zu stärken.
- RCORE ist ein von NEPAD-AMRH anerkanntes regionales Exzellenz-Zentrum für länderübergreifende regulatorische Schulungen und Trainings des NEPAD-AMRH-Programms.

// Change is only possible together

Partnerships with established organisations laid the foundation for sustainable development.

- WHO, the World Health Organization
- CIP, a Coalition of Interested Parties, supports the international harmonisation of regulatory training. The PEI has been a CIP member since 2016.
- GBT, the WHO Global Benchmarking Tool for evaluation of national regulatory systems.
- NEPAD, the New Partnership for Africa's Development, is an economic development programme of the African Union.
- AMRH, the African Medicines Regulatory Harmonisation, aims on behalf of NEPAD to establish an African Medicines Agency (AMA) and has been an important GHPP partner since early 2018.
- AVAREF, the African Vaccine Regulatory Forum, is a network of ethics committees and medicines agencies of the African member states. As part of the AMRH, AVAREF has set itself the goal of harmonising the evaluation of clinical trials on the African continent and strengthening capacities.
- RCORE is a Regional Centre of Regulatory Excellence accredited by NEPAD-AMRH for transnational regulatory training as part of the NEPAD-AMRH programme.

Anfang 2017 startete ein internationales Team am PEI. Die acht Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erhielten eine regulatorische Ausbildung. Eine Expertise, die sie durch die Mitarbeit in regulatorischen Fachgebieten kontinuierlich erweitern. Damit sind sie für den Einsatz in zukünftigen Krisen – im Ausland, aber auch in Deutschland – gewappnet. Beide Projekte haben ihre für 2017/18 gesetzten Ziele erreicht: Partnerschaften sind etabliert, die jeweilige Situation ist analysiert, Trainingsschwerpunkte sind gesetzt. Das BMG honorierte diesen Erfolg, indem es die Förderung auf fast 4,8 Millionen Euro aufstockte.

BloodTrain: Vorreiter in Afrika

In Subsahara-Afrika existieren bisher kaum Programme zum Aufbau regulatorischer Systeme für Blut und Blutprodukte. Meist fehlt das Bewusstsein, dass es sich um Arzneimittel handelt, die wirksam – und sicher – sein müssen. Oftmals ist Blut für

An international team began work at the PEI in early 2017. The eight scientists received training in regulatory matters – an expertise that is continuously being expanded through their collaboration with the regulatory sections. Both projects have achieved the goals that were set for them for 2017/18: partnerships have been established, the respective situations have been analysed and training priorities have been defined. The BMG recognised this success by increasing its funding to almost 4.8 million euros.

BloodTrain: Vorreiter in Afrika

Until now, there have been hardly any programmes in Sub-Saharan Africa concerned with setting up regulatory systems for blood and blood products. In general, there is a lack of awareness that these are medicinal products that must be effective – and safe. Blood is often not available in sufficient quantity and quality for transfusions or as the starting material for blood products. Blood



Transfusionen oder als Ausgangsstoff für Blutprodukte nicht in ausreichender Menge und Qualität verfügbar. Dabei könnten Bluttransfusionen wesentlich zur Senkung der Müttersterblichkeit sowie zur Rettung von malariakranken Kindern und Unfallopfern beitragen. Gleichzeitig ist die Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten durch Blutprodukte bis zu 500 Mal größer als in Europa. Deshalb ist die Sicherheit von Blut und Blutprodukten untrennbar mit der Verfügbarkeit von hochwertigen In-vitro-Diagnostika (IVD) verbunden. Mit diesen Tests lassen sich Blutgruppen bestimmen und Erreger wie HI-Viren nachweisen.

Das Team vom BloodTrain führte in interessierten afrikanischen Staaten ein Benchmarking entsprechend des WHO-GTB durch. Schwerpunkt war die Regulation von Blut und Blutprodukten sowie deren Sicherheit (Hämovigilanz). Tansania, Sambia und Simbabwe aus der Südafrikanischen Entwicklungsgemeinschaft (SADC) sowie Ghana aus der westafrikanischen Wirtschaftsregion (ECOWAS) etablierten sich als Partnerländer. 2018 absolvierten fünf Wissenschaftler aus Ghana ein Trainee-Programm am PEI. 2018 kam mit Nigeria das bevölkerungsreichste Land Afrikas als Kooperationspartner dazu. Die nigerianische Zulassungsbehörde NAFDAC hat sich zum Ziel gesetzt, bis 2020 Richtlinien für Blut und Blutprodukte zu implementieren. Geplant ist, die NAFDAC als regionales Zentrum (RCORE) zu etablieren und damit regulatorische Prozesse für Blut und Blutprodukte nachhaltig in der Region Westafrika zu implementieren.

transfusions could make a significant contribution to reducing maternal mortality and to saving the lives of accident victims and of children suffering from malaria. At the same time, the risk of transmission of infectious diseases through blood products is up to 500 times greater than in Europe. For this reason, the safety of blood and blood products is inextricably linked to the availability of high-quality in-vitro diagnostic devices (IVDs). These make it possible to determine blood groups and to detect pathogens such as HI viruses.

The BloodTrain team carried out benchmarking in interested African countries based on the WHO-GTB. The main focus was on the regulation of blood and blood products and their safety (haemovigilance). Tanzania, Zambia and Zimbabwe from the Southern African Development Community (SADC) and Ghana from the Economic Community of West African States (ECOWAS) have become partner countries. In 2018, five scientists from Ghana completed a trainee programme at the PEI. Nigeria, Africa's most populous country, became a cooperation partner in 2018. The Nigerian National Agency for Food and Drug Administration and Control (NAFDAC) has set itself the goal of implementing guidelines for blood and blood products by 2020. The plan is to establish the NAFDAC as a regional centre (RCORE) and thus to sustainably implement regulatory processes for blood and blood products throughout West Africa.

VaccTrain: Bestehende Strukturen nutzen und ausbauen

Epidemien halten sich nicht an Landesgrenzen – wirksame Maßnahmen müssen immer länderübergreifend entwickelt werden. Deshalb entschied sich der VaccTrain für die Kooperation mit Gesundheitsbehörden von Ländern der westafrikanischen ECO-WAS-Staaten: Ghana, Liberia, Sierra Leone und Gambia. Während der Ebola-Epidemie 2014 hatte sich gezeigt, wie schwer und aufwendig es war, die dringend notwendigen klinischen Studien mit dem Ebola-Impfstoffkandidat durchzuführen. Entsprechend lag der Schwerpunkt des Projekts im Jahr 2017/18 auf der Regulation klinischer Studien mit Impfstoffen.

Die Projektaktivitäten stimmte das Team vom VaccTrain mit AVAREF ab. Ghana, mit einem bereits etablierten RCORE, übernimmt in der Partnerschaft eine wichtige Rolle. Mit einem vierwöchigen Kurs in regulatorischen Grundlagen von klinischen Studien dient es als Multiplikator in der Region. Fünf Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Zulassungsbehörden aus Sierra Leone, Liberia und Gambia konnten sich hier – finanziert vom GHPP – fortbilden. Gemeinsam mit dem RCORE entwickelt das Team vom VaccTrain weitere Schulungen zur Regulation von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln sowie zu Grundlagen in der Pharmakovigilanz.

Rechtlicher Rahmen als Grundlage

Um Regulation verbindlich zu regeln, braucht es einen rechtlichen Rahmen. In Europa eine Selbstverständlichkeit, doch insbesondere in kleineren afrikanischen Ländern ist diese Voraussetzung nur bedingt gegeben. Das Team vom VaccTrain unterstützt seine Partner darin, die eigenen rechtlichen Rahmenbedingungen zu stärken. Grundlage hierfür ist das Afrikanische Modellgesetz, ein von der Afrikanischen Union verabschiedetes Rahmenwerk. Bereits im Dezember 2018 organisierte die gambische Behörde eine erste Anhörung zu den neuen Regularien – der Vorschlag wurde positiv aufgenommen.

VaccTrain: using and expanding existing structures

Epidemics do not stop at national borders – effective measures must always be developed on a transnational basis. For this reason, VaccTrain decided to work with health authorities in the West African ECOWAS countries of Ghana, Liberia, Sierra Leone and Gambia. During the Ebola epidemic of 2014 it became clear how difficult and time-consuming it was to conduct the urgently required clinical trials of the Ebola vaccine candidate. Accordingly, the project's main focus in 2017/18 was on the regulation of clinical trials of vaccines.

The VaccTrain team coordinated its project activities with AVAREF. Ghana, which already has an established RCORE, plays an important role in the partnership. It offers a four-week course in the basic regulatory principles of clinical trials and thus helps to disseminate this information throughout the region. Five staff members from the medicines agencies of Sierra Leone, Liberia and Gambia were able to attend the course and receive further training – financed by the GHPP. Together with the RCORE, the VaccTrain team is developing other training courses on the regulation of vaccines and biomedicines and on the basic principles of pharmacovigilance.

Legal framework as the basis

In order to implement regulation in a binding manner, a legal framework is required. In Europe this is something that is taken for granted, but particularly in smaller African countries this prerequisite is only present to a limited extent. The VaccTrain team is supporting its partners in their efforts to strengthen their own legal frameworks. The basis for this is the African Model Law, a framework adopted by the African Union. In December 2018, the Gambian agency organised an initial consultation on the new regulations – the proposal was received positively.

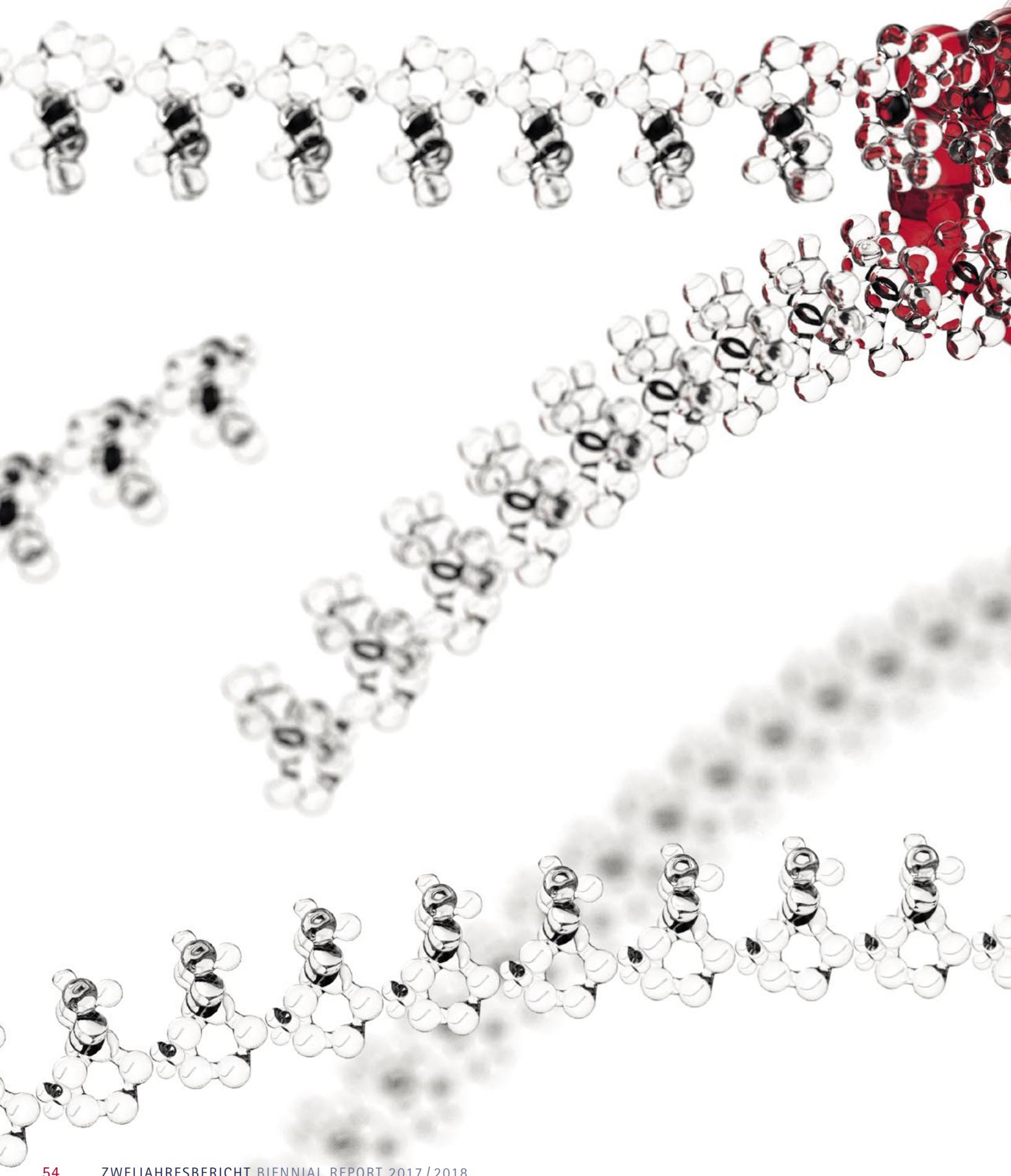


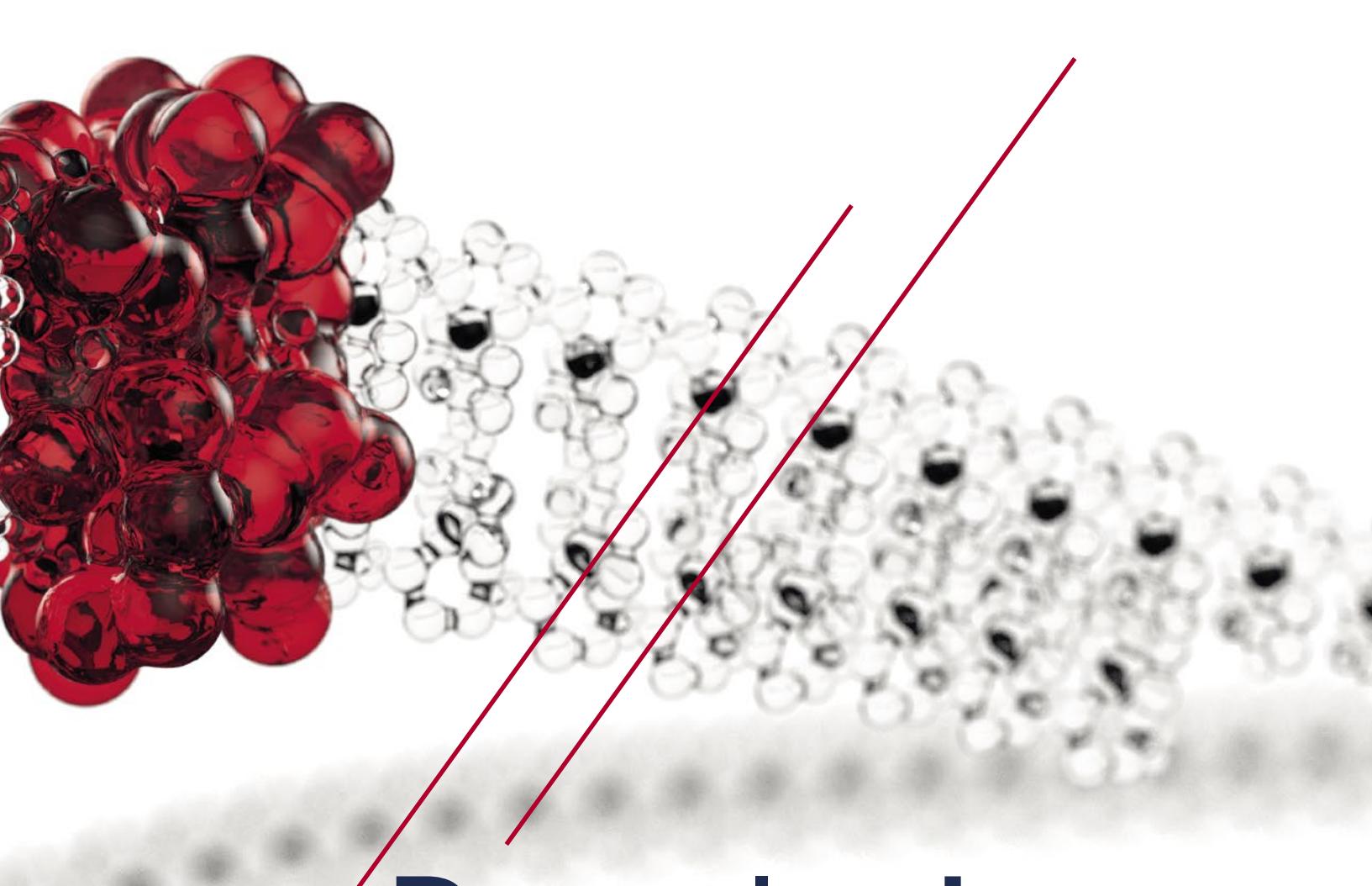
Es ist wichtig, langfristige Beziehungen aufzubauen, um einen Nukleus zu schaffen, der in die Region ausstrahlt. Nur so kann man nachhaltig regulatorische Strukturen etablieren.

It is important to build long-term relationships in order to create a nucleus that can influence the entire region. This is the only way to establish sustainable regulatory structures.

Dr. Christoph Conrad, Leiter des VaccTrain des GHHP-Programms

Dr Christoph Conrad, head of the GHHP VaccTrain project





Regulation Regulation



Apotheker fälscht Krebsarzneimittel: PEI-Untersuchungen bestätigen Betrug

Pharmacist adulterates cancer drugs:
PEI investigations confirm fraud



Vor Gericht erwiesen sich die Prüfmethoden des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zum Nachweis von Identität und Konzentration monoklonaler Antikörper als entscheidend für den Fälschungsnachweis – und als gerichtsfest.

In a court case, the Paul-Ehrlich-Institut's (PEI) test methods for establishing the identity and concentration of monoclonal antibodies supplied decisive and compelling evidence of counterfeiting.

Eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern (mAk) kann für Krebspatienten eine überlebenswichtige Option sein. Diese innovativen Biotherapeutika werden an Apotheken und Krankenhäuser geliefert, wo sie in abgestimmter Dosis in einen Infusionsbeutel mit physiologischer Kochsalzlösung gespritzt werden – der Patient erhält sie als Infusion. Die Dosis des mAk gibt der Arzt im Rahmen der Therapie vor, ein Apotheker stellt sie entsprechend her. 2016 stand die Alte Apotheke in Bottrop im Verdacht, deutlich weniger mAk als Wirkstoff zu verwenden als vorgegeben – und so die teuren Arzneimittel zu strecken. Oder gar einen anderen Wirkstoff zu verwenden. Die Folge für die Betroffenen: Weder Wirksamkeit noch Sicherheit waren gewährleistet.

For cancer patients, immunotherapy with monoclonal antibodies (mAbs) can be a key element in their survival. These innovative biotherapeutics are supplied to pharmacies and hospitals, where they are injected in precise doses into an infusion bag with a physiological saline solution – the patient receives them as an infusion. The mAb dose is determined by the physician in the context of the therapy, and a pharmacist prepares it accordingly. In 2016, the Alte Apotheke pharmacy in Bottrop was suspected of using significantly less mAb as the active substance than prescribed – thus making the expensive medicinal products go further – or even of using a different active substance altogether. The result for the patients: neither efficacy nor safety were guaranteed.

Im September 2016 bat die zuständige Landesbehörde Dr. Siegfried Giess, Leiter des Fachgebiets „Immunochemie“ der Abteilung Immunologie des PEI, diesen Verdacht zu prüfen. Giess und sein Team untersuchten 27 Infusionsbeutel und zwei Injektions-spritzen – und wurden fündig. Bei der Mehrzahl der Proben zeigte sich eine zu geringe Dosierung, in mehreren Fällen enthielten sie falsche Arzneimittel. Der Apotheker wurde festgenommen, sein Labor geschlossen.

Erfahrung, Expertise und Testmethoden

Das Labor des Fachgebiets Immunochemie ist als Offizielles Medizinisches Kontrolllabor (OMCL) zertifiziert und prüft Arzneimittel im Auftrag des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheit (EDQM). Die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) begutachtet kontinuierlich die Laborbereiche. Dr. Giess und sein Team haben jahrelange Erfahrung und eine große Expertise in der Prüfung von mAk. Die innovativen Biotherapeutika sind in der Regel von der staatlichen Chargenprüfung freigestellt, da die Herstellung der komplexen Arzneimittel durch Zulassungskriterien streng reguliert ist. Jedoch wird die Qualität der mAk – die im zentralisierten Verfahren für ganz Europa zugelassen sind – stichprobenartig im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) durch die EDQM geprüft. Bei dem so-nannten CAP-Testing – der Testung von zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln – für mAk ist das PEI europaweit führend.

Dr. Giess trat in dem Verfahren gegen den Bottroper Apotheker als Gutachter der Staatsanwaltschaft vor Gericht auf. Er trug mit seinem methodischen Wissen in der Arzneimittelprüfung zur Klärung der Sachlage bei und konnte ein Gegengutachten entkräften. Das Gericht akzeptierte die qualitätsgesicherten Untersuchungsmethoden und Ergebnisse des PEI. Am 6. Juli verurteilte das Landesgericht Essen den Apotheker zu zwölf Jahren Haft und entzog ihm die Approbation.

In September 2016, the relevant state authority asked Dr Siegfried Giess, head of the "Immunochemistry" section in the PEI's Immunology division, to investigate this suspicion. Dr Giess and his team examined 27 infusion bags and two syringes – and found the evidence they were looking for. In the majority of samples the dosage was too low, while in several cases they contained incorrect medicinal products. The pharmacist was arrested and his laboratory was closed.

Experience, expertise and test methods

The Immunochemistry section's laboratory is certified as an Official Medicines Control Laboratory (OMCL) and tests medicinal products on behalf of the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). The laboratory areas are continuously assessed by the German Accreditation Body (DAkkS). Dr Giess and his team have years of experience and significant expertise in the testing of mAbs. These innovative biotherapeutics are exempted from official batch testing, as the manufacture of the complex medicinal products is strictly regulated by marketing authorisation criteria. The quality of the mAbs – which are authorised for the whole of Europe in the centralised procedure – is, however, tested on a random basis by the EDQM on behalf of the European Medicines Agency (EMA). The PEI is Europe's leading authority in the CAP (Centrally Authorised Products) testing of mAbs.

In the trial of the Bottrop pharmacist, Dr Giess appeared before the court as an expert witness for the prosecution. He used his methodological knowledge of the testing of medicinal products to clarify the facts of the case and was able to refute the testimony of an opposing witness. The court accepted the PEI's quality-assured test methods and results. On 6 July, the Essen Regional Court sentenced the pharmacist to 12 years in prison and withdrew his licence to practise pharmacy.



Konsequent entwickelte Analysetechniken und Jahrzehntelange Erfahrung ermöglichen genaue Analysen von geringen Mengen in kurzer Zeit. Unzulässige Verdünnungen oder Fälschungen von mAk lassen sich so sicher und schnell erkennen.

Thanks to systematically developed analysis techniques and decades of experience, small quantities can be accurately analysed in a short time frame. This enables improper dilutions or counterfeiting of mAbs to be detected reliably and quickly.

Dr. Siegfried Giess, Leiter des Fachgebiets Immunchemie bis Februar 2018
Dr Siegfried Giess, head of the Immunochemistry section until February 2018

Von Körben und Schirmen – adaptive Studienkonzepte für innovative Krebstherapien

Baskets and umbrellas – adaptive study designs for innovative cancer therapies



Neue Studiendesigns sollen die Entwicklung personalisierter Arzneimittel bis zur Zulassung beschleunigen, ohne die Verlässlichkeit der Daten zu gefährden – das PEI beteiligt sich an der Entwicklung solcher Konzepte.

New study designs should accelerate the development and marketing authorisation of personalised medicinal products, without detriment to the reliability of the data. The PEI is playing a role in developing these designs.

Arzneimittel für den Menschen werden vor der Zulassung in klinischen Prüfungen untersucht. Das etablierte klassische Studienkonzept sieht vor, ein einzelnes Medikament oder eine einzelne Medikamentenkombination bei einer einzelnen Krankheit zu untersuchen. Der vor der Durchführung definierte Studienplan wird während der Studie nicht verändert. Dieses Konzept wird allerdings der Forderung, vielversprechende Arzneimittel so rasch wie möglich in die Klinik zu übertragen, selten gerecht. Klinische Forscher verfolgen daher auch adaptive Studienkonzepte, die eine anpassungsfähige und schnellere Durchführung von Studien erlauben.

Medicinal products for human use are tested in clinical trials before being authorised. The established conventional trial design involves investigating a single drug or a single combination of drugs for a single disease. The trial plan defined in advance will not be modified during the study. This design, however, rarely fulfills the need to transfer promising medicinal products to clinical practice as soon as possible. Clinical researchers are therefore also pursuing adaptive study designs that allow clinical trials to be implemented flexibly and faster.

Basket (Korb) und Umbrella (Schirm) lauten die Bezeichnungen solch flexibler Studiendesigns, die sich besonders für die personalisierte Krebsmedizin eignen. Basket-Studien schließen von vornherein Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in die Studie ein. Gemeinsam ist den Studienteilnehmern der molekulare Mechanismus, der die Erkrankung mitauslöst und das molekulare Ziel der Behandlung darstellt. Die Studienteilnehmer erhalten alle das gleiche zielgerichtete Prüfärzneimittel. Umbrella-Studien funktionieren umgekehrt: Hier bekommen Patientinnen und Patienten mit der gleichen Krebsdiagnose unterschiedliche Arzneimittel, die auf verschiedene molekulare Mechanismen derselben Tumorerkrankung abzielen.

Beide Designs haben zum Ziel, maßgeschneiderte Medikamente schneller zu den Patienten zu bringen. Gleichzeitig dürfen die Studiendesigns zum Schutz der Patienten nicht weniger aussagekräftig sein. Probleme, die sich aus diesen Studiendesigns ergeben, sind beispielsweise die im Vergleich zu klassischen Studien heterogenen Studienpopulationen (unterschiedliche Indikationen) oder auch die zunehmende Komplexität durch die vielen Subgruppen und Therapieoptionen mit direkten Auswirkungen auf die Durchführbarkeit der Studie. Ein weiterer kritischer Punkt ist die statistische Kontrolle, die u. a. dazu dient, tatsächliche Effekte der Arzneimittel von zufälligen Reaktionen zu unterscheiden.

Wie lassen sich dennoch statistisch valide Aussagen treffen? Um hierfür Kriterien zu entwickeln, arbeiten die unterschiedlichen Abteilungen und Fachgebiete interdisziplinär zusammen. Dazu gehören das Fachgebiet „Biostatistik“ sowie die Referate „Arzneimittelsicherheit“, „Klinische Prüfungen Statistik und Medizinische Grundsatzfragen“. Expertinnen und Experten des PEI engagieren sich zudem für den wissenschaftlichen Austausch zu der Thematik mit nationalen und internationalen Behörden, mit Arzneimittelentwicklern und mit Angehörigen der Gesundheitsberufe.

Two flexible study designs that are particularly suited to personalised cancer medicine are 'basket' and 'umbrella' studies. Basket trials include patients with different types of cancer. The study participants all have the same molecular mechanism that triggers the disease and which defines the molecular target of the treatment. They all receive the same targeted investigational medicinal product. Umbrella studies work the other way round: in this case, patients with the same cancer diagnosis receive different medicinal products that target various molecular mechanisms of the same cancer.

The goal of both designs is to deliver customised medicinal products to patients faster. At the same time, to protect patients, it must be ensured that these study designs provide data that is of equal value to traditional trials. Problems that may arise from these study designs include, for example, the heterogeneous study populations (different indications) compared to conventional trials and the increasing complexity of the many subgroups and treatment options, which has a direct impact on the feasibility of the trial. Another critical issue is statistical control, which serves among other things to distinguish the actual effects of the medicinal products from random reactions.

How can we nonetheless derive statistically valid data from these studies? The various divisions and sections of the PEI are working together on an interdisciplinary basis to develop relevant criteria. This involves the "Biostatistics" section and the "Pharmacovigilance", "Clinical Trials units and Medicinal Major Policy Issues" sections. PEI experts also exchange scientific information on this topic with national and international agencies, with medicinal product developers and with healthcare professionals.



Innovative Studiendesigns stoßen wegen ihrer Bedeutung in der personalisierten Medizin auf zunehmendes Interesse. Wir engagieren uns, um Prozesse zur optimalen Planung und Durchführung zu entwickeln.

Innovative study designs are attracting interest on account of their major significance for personalised medicine. We are committed, to developing processes for the optimum planning and implementation of these studies.

Dr. Benjamin Hofner, Leiter des Fachgebiets Biostatistik seit April 2019

Dr. Benjamin Hofner, Head of the Biostatistics section since April 2019

Therapieallergene-Verordnung trägt Früchte

Therapy Allergen Ordinance bears fruit



Zulassungsverfahren von Therapieallergenen häufiger Allergenquellen sind in Deutschland und in Europa auf dem Vormarsch – Vorreiter ist das PEI.

Therapy allergens for common allergen sources are increasingly being authorised in Germany and in Europe – and the PEI is at the forefront.

Die Allergologen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) erteilten 2018 den ersten beiden Allergenprodukten zur spezifischen Immuntherapie unter dem Entwicklungsprogramm der Therapieallergene-Verordnung (TAV) eine nationale Zulassung. Damit stehen Patientinnen und Patienten zwei neue Therapieallergen-Produkte für die Behandlung von Frühblüher-Allergien zur Verfügung – mit nach aktuellem Stand der Wissenschaft geprüfter Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit.

Die Umsetzung der TAV ist ein langfristiger Entwicklungsprozess, der fortschreitende Erfolge zeigt. Seit 2008 gibt die TAV den rechtlichen Rahmen für die Zulassung von Therapieallergenen zur Behandlung von häufigen Allergien vor – zum Beispiel gegen Birken- und Gräserpollen oder Hausstaubmilben. Zuvor konnten Hersteller diese Therapieallergene als Individualrezeptur ohne Zulassung auf den Markt bringen. Für TAV-Produkte, für die kein Zulassungsantrag gestellt wurde, endete die Übergangsfrist für

In 2018, allergologists at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) granted national marketing authorisation to the first two allergen products for specific immunotherapy under the development programme of the Therapy Allergen Ordinance (TAO). As a result, two new therapy allergen products for treating early-blooming trees are now available to patients – with quality, efficacy and safety based on the very latest scientific evidence.

The implementation of the TAO is a long-term development process that is yielding increasing success. Since 2008, the TAO has provided the legal framework for the marketing authorisation of therapy allergens for treating common allergies – e.g. to birch and grass pollen or to dust mites. Previously, manufacturers could place these therapy allergens on the market as a named patient product without marketing authorisation. The transitional period for marketing TAO products for which no marketing authorisation application had been submitted ended on 14 November 2011.

das Inverkehrbringen am 14. November 2011. Sie sind nicht mehr auf dem deutschen Markt. TAV-Produkte, für welche die Hersteller eine Zulassung beantragt haben, sind weiterhin verkehrsfähig. In klinischen Dosis-Findungsstudien wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels mit verschiedenen Allergendosen untersucht, um so eine für die Therapie adäquate Dosis zu ermitteln. In einer weiteren klinischen Studie, der Zulassungsstudie, werden dann die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit dieser Dosis überprüft. Oft erzielte in den Dosis-Findungsstudien eine höhere Dosis ein besseres Ergebnis als die bisher marktübliche Dosis. In diesen Fällen empfahlen die Experten des PEI die höhere Dosis für die Zulassungsstudie.

Für viele der vor 2008 als Individualrezepturen vermarkteten Therapieallergene, die unter die TAV fielen, wurde keine Zulassung beantragt oder der Antrag zurückgezogen. Zum Beispiel, wenn die Arzneimittel die notwendigen Qualitätskriterien nicht erfüllten. Die Folge war eine zweckmäßige Marktbereinigung. Zurzeit sind noch 65 Zulassungsverfahren zu TAV-Produkten in Bearbeitung – weitere Zulassungen werden erwartet. Eine gute Nachricht für die Betroffenen: Damit stehen immer mehr Therapieallergene zur Verfügung, die nach neuesten Erkenntnissen geprüft sind.

Therapieallergene zur Behandlung seltener Allergien fallen nicht unter die TAV. Sie sind als Individualrezepturen weiterhin von der Zulassungspflicht befreit – damit auch kleinen Patientengruppen entsprechende Therapieallergene zur Verfügung stehen.

Schlüsselakteur auch bei europäischer Zulassung

Unternehmen können Allergentherapeutika über ein sogenanntes dezentrales europäisches Zulassungsverfahren gleichzeitig in mehreren Mitgliedsstaaten der Europäischen Union zulassen. Dabei wird ein Land als Reference Member State damit beauftragt, das Verfahren zu leiten. Das PEI hat sich als gefragte Behörde für europäische Verfahren etabliert – die Zulassung eines Allergenproduktes durch das PEI gilt als Qualitätsmerkmal. 2018 hat die Abteilung Allergologie das erste Zulassungsverfahren für eine Immuntherapie der Allergie gegen Pollen von Traubenkraut (beifußblättrige Ambrosie) federführend betreut und die Bewertung durchgeführt. Die Therapie ist nun in Deutschland und acht weiteren europäischen Mitgliedsstaaten zugelassen. Die Pollen des Traubenkrauts enthalten aggressive Allergene. Durch den Klimawandel begünstigt, verbreitet sich die ursprünglich aus Nordamerika stammende Pflanze in weiten Teilen Europas. Eine Immuntherapie war bisher nur als ungeprüfte Individualrezeptur verfügbar.

They are now no longer on the German market. TAO products for which the manufacturers have applied for marketing authorisation can still be marketed. The risk-benefit ratio of the medicinal product with various allergen doses is examined in clinical dose-finding studies in order to determine an appropriate dose for the therapy. The efficacy and safety of treatment with this dose are then tested in a further clinical trial, the marketing authorisation study. In the dose-finding studies, a higher dose often produced a better result than the currently commercially available dose. In these cases, the PEI experts recommended that the higher dose be used in the marketing authorisation study.

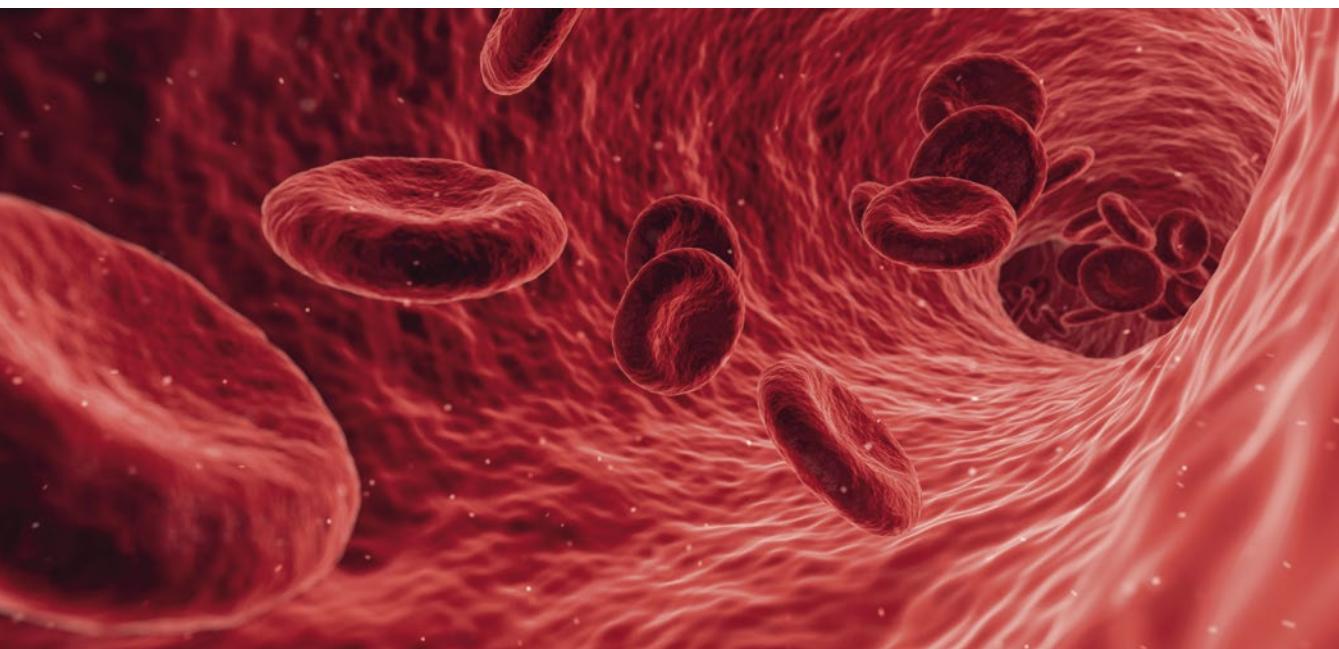
For many of the therapy allergens that were marketed as named patient products before 2008 and then became subject to the TAO, no marketing authorisation was applied for or the application was withdrawn, for example if the medicinal products did not meet the necessary quality criteria. The result was a useful market shakeout. At present, 65 marketing authorisation procedures for TAO products are still being processed – further marketing authorisations are expected. Good news for allergy patients: more and more therapy allergens are becoming available that have been tested in accordance with the latest scientific knowledge. Therapy allergens for treating rare allergies are not subject to the TAO. As named patient products, they continue to be exempt from the requirement for marketing authorisation – to ensure that appropriate therapy allergens are also available for small patient groups.

Key player in European marketing authorisation

Companies can have allergen therapeutics authorised simultaneously in several Member States of the European Union via a decentralised European marketing authorisation procedure. In this case, one country is designated as the Reference Member State and is responsible for directing the procedure. The PEI is in great demand as an agency for European procedures – the marketing authorisation of an allergen product by the PEI is considered to be a mark of quality. In 2018, the Allergology division took the lead role in the first marketing authorisation procedure for an immunotherapy of an allergy to ragweed pollen (*Ambrosia artemisiifolia*) and carried out the assessment. This therapy is now authorised in Germany and eight other European Member States. Ragweed pollen contains aggressive allergens. The plant, which originates from North America, is now spreading throughout much of Europe, partly as a result of climate change. Until now, immunotherapy had only been available in the form of an untested named patient product.

Neue Therapieoptionen in der Hämophiliebehandlung

New options for the treatment of haemophilia



Hämophilie-Patienten benötigen regelmäßig Gerinnungsfaktoren, um Blutungen zu verhindern oder zu stoppen. Innovative Arzneimittel haben das Potenzial, die Behandlung deutlich zu verbessern.

Haemophilia patients require coagulation factors on a regular basis to prevent or stop bleeding. Innovative medicinal products can make haemophilia treatment more convenient for patients.

Der Prozess der Blutgerinnung verläuft als Kaskade. Fehlt ein Faktor, kann er nicht den nächsten aktivieren und das Blut gerinnt nicht. Hämophilie-Patienten fehlt der Gerinnungsfaktor VIII bei Hämophilie A oder der Gerinnungsfaktor IX bei Hämophilie B. An diesen seltenen, erblich bedingten Gerinnungsstörungen erkranken insbesondere Männer. Faktorenkonzentrate gleichen diesen Mangel aus. Patienten mit einer schweren Hämophilie erhalten prophylaktisch etwa zwei bis drei intravenöse Gaben pro Woche. Faktorenkonzentrate werden aus humanem Plasma oder als rekombinante Proteine – also gentechnisch – hergestellt.

Halbwertszeit deutlich verlängert

In den letzten Jahren ist es gelungen, die Häufigkeit prophylaktischer Injektionen zu reduzieren. Mehrere dieser rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktoren zur Behandlung von Hämophilie A und B sind im zentralen Zulassungsverfahren über die

The blood clotting process is a cascade. If one factor is missing, it cannot activate the next one and the blood will not clot. Haemophilia patients are deficient in coagulation factor VIII in the case of haemophilia A or coagulation factor IX in the case of haemophilia B. These rare hereditary clotting disorders affect men in particular. Factor concentrates compensate for this deficiency. Patients with severe haemophilia receive on average two to three intravenous doses per week as a prophylactic treatment. Factor concentrates are manufactured from human plasma or are produced as recombinant proteins – i.e. by genetic engineering.

Half-life significantly extended

In recent years, it has been possible to reduce the frequency of prophylactic injections. Several of these recombinant coagulation factors for the treatment of haemophilia A and B have been authorised in centralised procedures via the European Medicines

Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen – für zwei Verfahren war das PEI Rapporteur. Eine neue Generation Gerinnungsprodukte ist bereits in der Entwicklung, welche die Halbwertszeit – die die Zeit zwischen zwei Injektionen bestimmt – weiter verlängern soll. Die Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin bearbeitet Zulassungsanträge, sowie Folgeverfahren für rekombinante Gerinnungsfaktoren, beurteilt die Prüfungsparameter für die Zulassung und testet im Auftrag der EMA Stichproben der Arzneimittel.

Verbinden statt ersetzen

Rund 30 Prozent der Hämophilie-A-Patienten entwickeln Antikörper (Inhibitoren) gegen das Faktor-VIII-Präparat. Der 2018 zugelassene monoklonale Antikörper (mAK) Emicizumab ersetzt diesen in seiner Funktion: Er verbindet zwei Faktoren der Blutgerinnungskaskade und ersetzt damit die Funktion von Faktor VIII. Emicizumab wird einmal wöchentlich unter die Haut (subkutan) gespritzt, was für die Patienten weniger belastend ist als eine intravenöse Gabe. Weitere mAK zur Behandlung von Hämophilie sind in der Entwicklung.

Das Problem bei der Wurzel packen

Ein Gentherapeutikum ergänzt fehlerhafte Gensequenzen und kann somit die Ursache einer Erbkrankheit beheben. Mehrere Gentherapien zur ursächlichen Behandlung der Hämophilie befinden sich im PRIME-Verfahren der EMA – als Arzneimittel für hohen medizinischen Bedarf. Ein viraler Vektor, abgeleitet vom Adeno-assoziierten Virus (AAV), intravenös verabreicht, transportiert die Gensequenz für die Bildung des fehlenden Faktors VIII oder IX in den Körper. Sein Ziel ist insbesondere die Leber als Hauptproduzent von Gerinnungsfaktoren. Die Zelle nimmt die Erbsubstanz des Vektors auf, ohne sie in ihr Erbgut zu integrieren – und produziert funktionsfähige Gerinnungsfaktoren. Die vorläufigen Ergebnisse klinischer Prüfungen sind vielversprechend. Das PEI unterstützt die Entwicklung dieser Arzneimittel durch Beratungen und Beteiligung an PRIME-Verfahren.

Agency (EMA) – the PEI was the rapporteur for two procedures. A new generation of coagulation products is already in development and should further extend the half-life – which determines the time between injections. The Haematology / Transfusion Medicine division handles marketing authorisation applications and subsequent procedures for recombinant coagulation factors, assesses the test parameters for marketing authorisation, and tests samples of the medicinal products on behalf of the EMA.

Connecting rather than replacing

Around 30% of haemophilia A patients develop antibodies (inhibitors) to the factor VIII preparation. The monoclonal antibody (mAb) emicizumab, which was authorised in 2018, connects two factors of the blood coagulation cascade and thus mimics the function of factor VIII. Emicizumab is injected subcutaneously once a week, which is less onerous for patients than an intravenous dose. Other mAbs for the treatment of haemophilia are currently under development.

Attacking the problem at its root

Gene therapy supplements deficient gene sequences and can thus remedy the cause of a hereditary disease. Several gene therapies for the causal treatment of haemophilia are part of the EMA Priority Medicines (PRIME) scheme – as medicinal products that target an unmet medical need. A viral vector, derived from the adeno-associated virus (AAV), is administered intravenously and transports the functional gene sequence for the formation of the missing factor VIII or IX into the body. The specific target is the liver, which is a major origin of coagulation factors. The cell absorbs the genetic material of the vector without integrating it into its genome – and produces functional coagulation factors. The preliminary results of clinical trials are promising. The PEI is supporting the development of these medicinal products by means of advice and involvement in PRIME procedures.



Die Arzneimittel zur Behandlung von Hämophilie-Patienten entwickeln sich kontinuierlich weiter. Im Paul-Ehrlich-Institut begleiten wir die verschiedensten Ansätze auf dem Weg in die Anwendung.

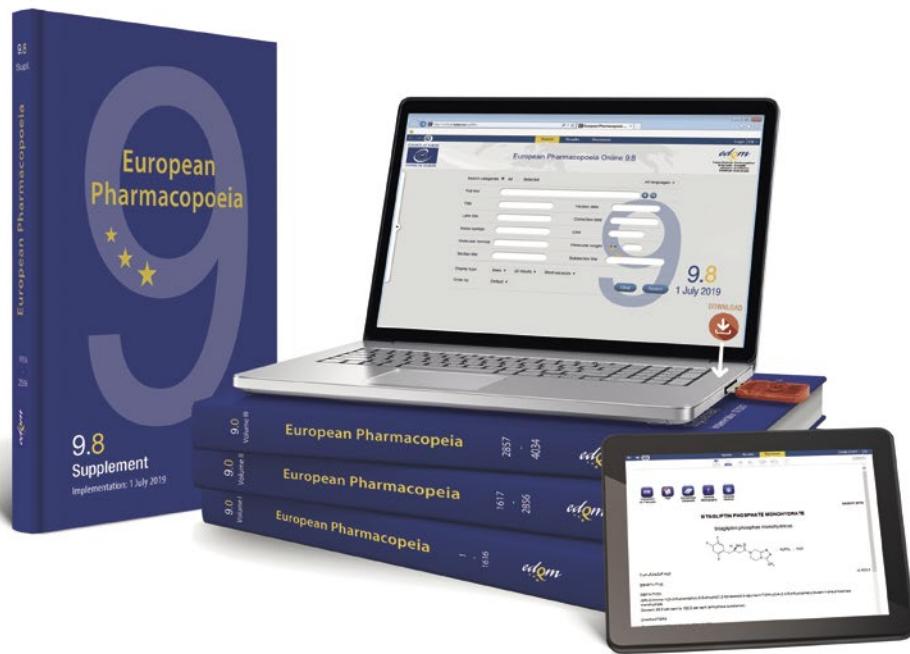
Medicinal products for the treatment of haemophilia patients are constantly evolving. At the Paul-Ehrlich-Institut we support a wide variety of approaches on the path towards clinical application.

Dr. Anneliese Hilger, kommissarische Leiterin der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin sowie des Fachgebiets Gerinnungsprodukte I

Dr Anneliese Hilger, acting head of the Haematology / Transfusion Medicine division and the Coagulation Products I section

Generationswechsel bei der EDQM

Generational change at the EDQM



In relevanten Gremien des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) fand ein Wechsel statt, ebenso in der europäischen Arzneimittel-Kommission.

There has been a change of personnel in the relevant committees at the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) and in the European Pharmacopoeia Commission.

Die erste Generation von Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), die das EDQM und dort wichtige Gremien geprägt hat, ist in den Ruhestand gegangen. Es ist gelungen, Nachfolgerinnen und Nachfolger zu etablieren. Gemeinsames Ziel der neuen Generation ist es, biomedizinischen Arzneimitteln im europäischen Kontext mehr Gewicht zu geben. Denn diese haben ein hohes Innovationspotenzial; viele neuartige Therapien sind auf dem Weg oder erreichen die Zulassung.

Fälschungen aufdecken

Prof. Zoe Waibler, Leiterin des Fachgebiets „Produktprüfung immunologischer Arzneimittel“, initiierte 2018 die Arbeitsgruppe MAP Testing Group bei der EDQM. Diese hat Fälschungen von monoklonalen Antikörpern (mAk) im Fokus – ein drängendes Problem. 2017/18 gab es mehrere Fälle von Fälschungen: MAk wurden verdünnt, ausgetauscht, gestohlen und/oder falsch gelagert. Die Arbeitsgruppe startet 2019 mit dem Ziel, in ausgewählten Offiziellen Medizinischen Kontrollaboren (OMCL) Testsysteme zu

The first generation of experts from the Paul-Ehrlich-Institut (PEI), who played a part in shaping the EDQM and its important committees, have now retired. They are being succeeded by a new generation whose common goal is to place greater emphasis on biomedicines at the European level. Biomedicines have a high potential for innovation, and many novel therapies are heading towards marketing authorisation or have already attained it.

Uncovering counterfeiting

In 2018, Prof. Zoe Waibler, head of the "Product Testing of Immunological Biomedicines" section, launched the MAP Testing Group at the EDQM. This working party focuses on the counterfeiting of monoclonal antibodies (mAbs) – an urgent problem. There were several cases of counterfeiting in 2017/18: mAbs were diluted, substituted, stolen and/or stored incorrectly. The group will start work in 2019 with the goal of establishing test systems in selected Official Medicines Control Laboratories (OMCLs) that can test not only the quality but also the pharmaceutical activity (potency)

etablieren, die nicht nur die Qualität, sondern auch die pharmazeutische Aktivität (Potency) dieser Arzneimittel prüfen können. Nur so können Fälschungen schnell erkannt, aus dem Verkehr – und die Verantwortlichen zur Rechenschaft gezogen werden.

Europäisches Arzneibuch

Ein Arzneibuch ist eine Sammlung rechtlich bindender pharmazeutischer Regeln für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln. Das Europäische Arzneibuch, die European Pharmacopoeia, ist eines der wichtigsten Arzneibücher der Welt und für die EU und 37 Mitgliedsstaaten des Europarates anerkannter Standard. Ein Arzneibuch entwickelt sich kontinuierlich weiter: Moderne Testmethoden werden eingeführt, überflüssig gewordene gestrichen, innovative Arzneimittelgruppen gilt es neu zu regulieren. Die Europäische Arzneibuch-Kommission bei der EDQM in Straßburg entscheidet über den Inhalt. Verschiedene Fachgruppen erarbeiten die wissenschaftlichen Grundlagen für diese Entscheidungen. Die Kommission setzt sich aus nationalen Delegationen zusammen, in der deutschen Delegation vertritt Dr. Detlef Bartel, Leiter des Fachgebiets "Chargenprüfung und Allergenanalytik", seit 2018 das PEI.

Netzwerk europäischer Kontrolllabore

Die meisten biomedizinischen Arzneimittel unterliegen in Deutschland der staatlichen Chargenprüfung. Offizielle Medizinische Kontrolllabore (OMCL) führen die Chargen- und Produktprüfung durch. Das General European OMCL-Network (GEON) der EDQM koordiniert die unabhängigen OMCLs. Basis für die gegenseitige Anerkennung von Laborergebnissen ist die Einhaltung von Standards bei der Arzneimittelprüfung.

Die gemeinsam genutzte OMCL-Datenbank dokumentiert die Ergebnisse. Das PEI prüft als OMCL eine Vielzahl biomedizinischer Arzneimittel und ist in relevanten Gremien des OMCL-Netzwerkes vertreten.

of these medicinal products. This is the only way that counterfeit products be quickly detected and taken out of the distribution channel – and those responsible brought to justice.

European Pharmacopoeia

A pharmacopoeia is a collection of legally binding pharmaceutical rules for the manufacture and testing of medicinal products. The European Pharmacopoeia is one of the most important pharmacopoeias in the world and is the recognised standard for the EU and the 37 member states of the Council of Europe. A pharmacopoeia is constantly under review: modern test methods are introduced, ones that have become unnecessary are deleted, rules have to be drawn up for innovative medicinal product groups. Its content is governed by the European Pharmacopoeia Commission at the EDQM in Strasbourg, with various specialist groups working out the scientific basis for the decision-making process. The Commission is composed of national delegations: since 2018, Dr Detlef Bartel, head of the "Batch Control and Allergen Analytics" section, has been a member of the German Delegation and has represented the PEI.

Network of European control laboratories

In Germany, most biomedicines are subject to official batch testing. This batch and product testing is carried out by Official Medicines Control Laboratories (OMCLs). The EDQM's General European OMCL Network (GEON) coordinates the independent OMCLs. The basis for the mutual recognition of laboratory results is adherence to standards in medicinal product testing.

The results are documented in the joint OMCL database. The PEI tests numerous biomedicines as an OMCL and is represented on the relevant committees of the OMCL network.



Die Prüfung von Arzneimitteln ist ein echtes europäisches Projekt! Ziel ist ein einheitliches Regelwerk in den EU-Staaten – und darüber hinaus. Das Arzneibuch schafft klare rechtliche Vorgaben, das OMCL-Netzwerk sorgt für deren Einhaltung.

The testing of medicinal products is a truly European project! The goal is to establish a uniform set of rules in the EU states – and beyond. The Pharmacopoeia creates clear legal requirements; the OMCL network ensures they are being complied with.

Dr. Detlef Bartel, Leiter des Fachgebiets Chargenprüfung und Allergenanalytik
Dr Detlef Bartel, head of the Batch Control and Allergen Analytics section

Weniger Tierversuche in der Arzneimittelprüfung – erneuter Erfolg für die Bundesinstitute

Reduced use of animals in medicines testing –
another success for the German federal institutes



Das Engagement des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur Reduzierung von Tierversuchen wurde schon mehrfach mit Tierschutzforschungspreisen gewürdigt. Im Jahr 2017 gelang ein weiterer großer Fortschritt.

The commitment of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) to reducing animal testing has been recognised repeatedly with animal welfare research awards. In 2017, further significant progress was made.

Zum Schutz von Patientinnen und Patienten werden bei der Zulassung und Qualitätskontrolle von Impfstoffen und anderen Arzneimitteln Tierversuche verlangt, die in den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs festgelegt sind. Um Tierversuche zu verbessern, müssen alternative Prüfmethoden entwickelt und etabliert werden. Auch ist ein Verzicht auf einzelne Tierversuche möglich, wenn nachgewiesen werden kann, dass die Fortentwicklung neuerer Prüfsysteme diese entbehrlich macht. Dies alles sind aufwendige und langwierige Verfahren: Arbeitsgruppen prüfen Methoden und Daten und diskutieren die Ergebnisse mit der Fachöffentlichkeit. Das PEI beweist hier einen langen Atem, denn das Institut engagiert sich bereits seit vielen Jahren für die Reduktion von Tierversuchen bei Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln.

In order to protect patients, some animal tests laid down in monographs of the European Pharmacopoeia must be carried out during marketing authorisation and quality control of vaccines and other medicinal products. To reduce animal testing, alternative test methods must be developed and established. It is also possible to dispense with individual animal tests if it can be demonstrated that the development of newer test systems has rendered them unnecessary. The processes involved are elaborate and long drawn out: working parties evaluate the methods and data and discuss the results with medical professionals. The PEI has shown considerable staying power in this regard and has for many years been committed to reducing the use of animals in the development and testing of medicinal products.

Der älteste vorgeschriebene Tierversuch konnte aus dem Europäischen Arzneibuch gestrichen werden.

Erneut erfolgreich war das PEI bei der Streichung des ältesten vorgeschriebenen Tierversuchs von Arzneimitteln: der Prüfung auf anomale Toxizität (ATT) an Mäusen und Meerschweinchen. Diesen Test gab es seit mehr als 100 Jahren. Bereits vor 20 Jahren hatten die Ergebnisse eines am PEI durchgeföhrten und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten Forschungsprojekts dazu geföhrt, dass der ATT nicht mehr als Routineprüfung für die Chargenfreigabe von Arzneimitteln in Europa verlangt wurde. Er blieb jedoch weiterhin Bestandteil der Prüfvorschriften in der Entwicklung von Arzneimitteln.

Gemeinsam mit Kollegen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) haben Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PEI die Voraussetzungen dafür geschaffen, den Test aus dem Europäischen Arzneibuch komplett zu streichen. In der Folge entschied die Europäische Arzneibuchkommission im November 2017, auf den ATT zu verzichten. Der Tierversuch wurde dadurch aus insgesamt 49 Einzelvorschriften gestrichen. Seit dem 1. Januar 2019 darf der Test in Europa nicht mehr durchgeführt werden.

Da Arzneimittel weltweit gehandelt werden, muss der ATT aufgrund von Rechtsvorschriften anderer Länder teilweise noch durchgeführt werden. Inzwischen hat sich auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gegen den ATT entschieden. Die Harmonisierung auf globaler Ebene bei der Streichung dieses Tierversuchs rückt damit deutlich näher.

The oldest prescribed animal test could be deleted from the European Pharmacopoeia.

The PEI has again been successful, this time in erasing the oldest prescribed animal test for medicinal products: the abnormal toxicity test (ATT) in mice and guinea pigs. This test has been in existence for more than 100 years. 20 years ago, the results of a research project carried out by the PEI and funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) led to the ATT no longer being required as a routine test for the batch release of medicinal products in Europe. It continued, however, to form part of the testing requirements for the development of medicinal products.

Together with colleagues from the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), PEI staff members have created the necessary preconditions for completely erasing the test from the European Pharmacopoeia. As a result, in November 2017 the European Pharmacopoeia Commission decided to suppress the ATT. The animal test was consequently deleted from a total of 49 individual monographs. With effect from 1 January 2019, the test may no longer be carried out in Europe.

As medicinal products are marketed worldwide, in some cases the ATT still needs to be performed on account of legal requirements in other countries. The World Health Organization (WHO) has now also ruled against the ATT. This brings us significantly closer to a worldwide harmonisation with regard to the suppression of this animal test.



Wir konnten dazu beitragen, dass der Test auf anomale Toxizität in Europa nicht mehr durchgeführt wird. Dies ist ein weiterer Schritt auf dem Weg, Tierversuche auf das notwendige Minimum zu beschränken.

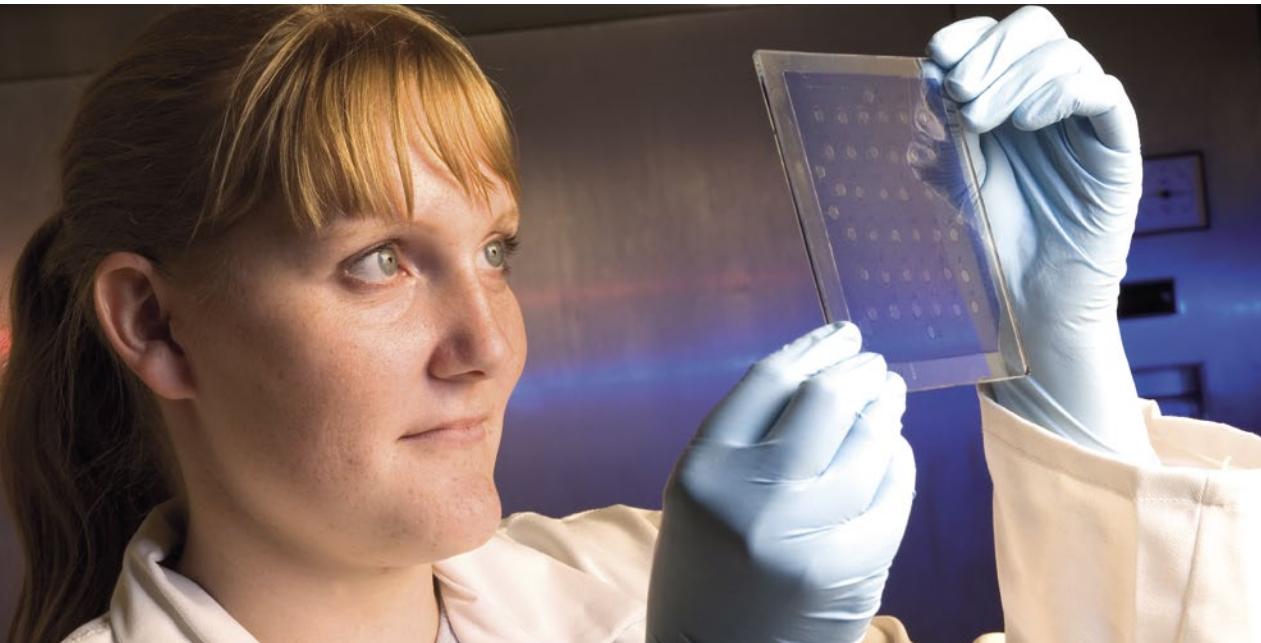
We were able to contribute to the test for abnormal toxicity being discontinued in Europe. This is another successful step on the road to reducing animal testing to the absolute minimum.

Dr. Klaus Cußler, Leiter des Referats Sicherheit veterinärmedizinischer Mittel, Tierschutz.

Dr Klaus Cussler, head of the Pharmacovigilance of Veterinary Immunological Products and Animal Welfare unit.

Ein gutes Team: Zulassung und Prüfung

A good team: marketing authorisation and testing



Gebündelte Expertise aus Zulassung und Chargenprüfung führt zu wirksamen Impfstoffen: beim Grippeimpfstoff mit vierter Komponente und beim innovativen Vektor-Impfstoff gegen das Ebola-Virus.

Combined expertise from marketing authorisation and batch testing leads to more effective vaccines – a proven flu vaccine with a fourth component and an innovative vector vaccine against the Ebola virus.

Seit der Grippeaison 2018/19 sind in Deutschland tetravalente Influenza-Impfstoffe Standard. Hersteller erweiterten die Impfstoffproduktion um eine Komponente – denn jeder Virus-Subtyp wird in einem eigenen Prozess in Hühnereiern vermehrt und aufgearbeitet. Das Fachgebiet „Virale Impfstoffe“ stellte die Testsysteme für die Chargenprüfung um.

Da war es von Vorteil, dass Dr. Evelyne Kretzschmar und ihr Labor-Team, als erstes Offizielles Medizinisches Kontrolllabor (OMCL) in Europa, bereits Erfahrung in der Prüfung tetravalenter Impfstoffe hatten. Aber auch eine neue Zulassung war erforderlich. Das Fachgebiet bearbeitete federführend zwei dezentrale Zulassungen tetravalenter Grippeimpfstoffe im Verbund mehrerer europäischer Staaten. Bei einer Zulassung werden die Parameter für die Chargenprüfung festgelegt. Auch durch diese Vorarbeit konnte das Kontrolllabor die geforderten Tests in kürzester Zeit durchführen.

Since the flu season of 2018/19 tetrivalent influenza vaccines have been the standard in Germany. Manufacturers have added an extra component to their vaccine production, as every virus subtype is propagated in a separate process in hens' eggs. The "Viral Vaccines" section adapted its batch testing systems accordingly. The fact that Dr Evelyne Kretzschmar and her laboratory team already had experience as the first Official Medicines Control Laboratory (OMCL) in Europe in the testing of tetrivalent vaccines was a considerable advantage.

A new marketing authorisation was also required. The section took the lead role in two decentralised marketing authorisations of tetravalent flu vaccines in conjunction with several European countries. As part of the marketing authorisation process, the parameters for batch testing are defined. Thanks in part to this preliminary work, the control laboratory team was able to perform the required tests in the shortest possible time.

Lieferengpässe: Chargenprüfung kein limitierender Faktor

In der Grippeaison 2018/19 erhielten 15.7 Millionen Dosen tetravalente Grippeimpfstoffe die Chargenfreigabe vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – nur wenig unter Vorjahresniveau. Dennoch zeichneten sich regionale Lieferengpässe ab. Ärzte, Apotheker und Privatpersonen hatten die Möglichkeit, dem PEI online Engpässe zu melden. Auf Hinweis des PEI stellte das Bundesministerium für Gesundheit im November einen Versorgungsmangel nach § 79 Abs. 5 Arzneimittelgesetz fest. Das ermöglichte Großhändlern und Apothekern unter anderem, Grippeimpfstoffe aus dem EU-Ausland zu importieren. Um die Qualität dieser Impfstoffe sicherzustellen, bot das PEI den Service an, den Status der Chargenfreigabe von importierten Impfstoffchargen zu überprüfen. Mitarbeiterinnen des Fachgebiets recherchierten in der OMCL-Datenbank die europäischen Freigabezertifikate.

Der Bundesminister für Gesundheit, Jens Spahn, informierte sich Oktober 2018 im PEI über tetravalente Influenza-Impfstoffe und deren Verfügbarkeit.

Ebola-Impfstoff: Verantwortung übernehmen

Während der Ebola-Epidemie 2014/15 wurde ein vielversprechender Vektor-Impfstoff (VSV-EBOV) entwickelt. 2018 kam es in der Demokratischen Republik Kongo erneut zu einem Ebola-Ausbruch. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) setzt VSV-EBOV ein, um Personen mit erhöhtem Ansteckungsrisiko zu impfen. Die strategische Expertengruppe für Immunisation (SAGE) der WHO hatte die Anwendung noch vor einer Zulassung aus humanitären Gründen (Compassionate Use) empfohlen.

2015 hatte das PEI als regulatorischer Partner des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) die erste klinische Prüfung des Impfstoffs VSV-EBOV in Deutschland ermöglicht. Inzwischen haben Tausende Probanden den Impfstoff erhalten: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind vielversprechend und es gibt keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken. Die weltweit einzige Produktionsstätte wird derzeit in Deutschland in Betrieb genommen und die zentrale Zulassung über die Europäische Arzneimittelagentur EMA angestrebt. Das Fachgebiet „Virale Impfstoffe“ bereitet sich auf die Bearbeitung des Zulassungsverfahrens vor und entwickelt Testmethoden, um als OMCL die staatliche Chargenprüfung zu übernehmen.

Supply bottlenecks: batch testing not a limiting factor

In the flu season of 2018/19, 15.7 million doses of tetravalent flu vaccines were granted batch release by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – only slightly below the previous year's level. Nonetheless, there were some regional supply bottlenecks. Doctors, pharmacists and members of the public were able to report bottlenecks to the PEI online. In November, acting upon information from the PEI, the Federal Ministry of Health issued a notification of a supply shortage in accordance with Section 79(5) of the Medicinal Products Act. Among other things, this enabled wholesalers and pharmacists to import flu vaccines from other EU countries. To ensure the quality of these vaccines, the PEI provided a service whereby it checked the batch release status of batches of imported vaccines. Members of the section researched the relevant European release certificates in the OMCL database.

Jens Spahn, the Federal Minister of Health, visited the PEI October 2018 and learned about the use of tetravalent influenza vaccines and their availability.

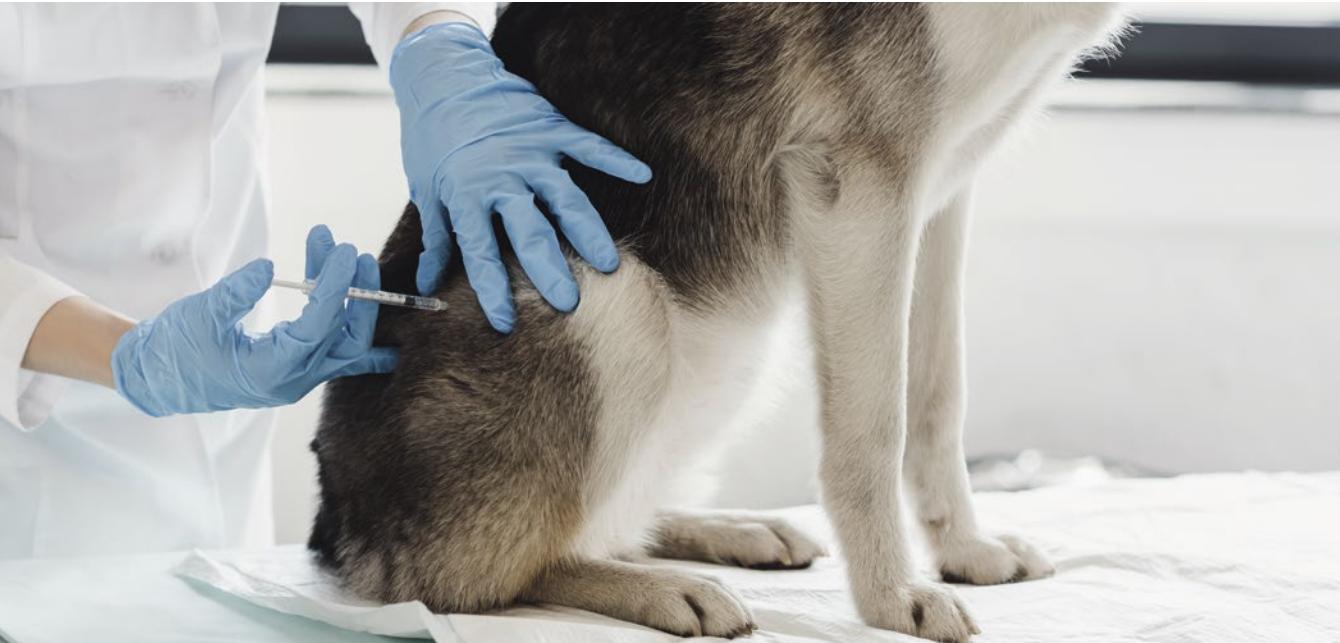
Ebola vaccine: taking over responsibility

During the Ebola epidemic of 2014/15, a promising vector vaccine (VSV-EBOV) was developed. In 2018, another outbreak of Ebola occurred in the Democratic Republic of the Congo. The World Health Organization (WHO) used VSV-EBOV to vaccinate people at increased risk of infection. For humanitarian reasons, the WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) had recommended the compassionate use of the vaccine before it had received marketing authorisation.

In 2015, the PEI, as the regulatory partner of the German Centre for Infection Research (DZIF), had made it possible to conduct the first clinical trial of the VSV-EBOV vaccine in Germany. Since that time, thousands of trial subjects have received the vaccine: the results are promising in terms of efficacy and there are no indications of any safety concerns. The only production facility in the world is currently being commissioned in Germany and central marketing authorisation is being sought via the European Medicines Agency (EMA). The "Viral Vaccines" section is preparing to handle the marketing authorisation procedure and is developing test methods so that it can take over responsibility for official batch testing as an OMCL.

Innovationen in der Veterinärmedizin

Innovations in veterinary medicine



Monoklonale Antikörper, rekombinante und DNA-Impfstoffe: Innovative Arzneimittel sind in der Veterinärmedizin angekommen. Ein bakterieller Impfstoff erhöht die Tiergesundheit – auch zum Wohl des Menschen.

Monoclonal antibodies, recombinant and DNA vaccines: innovative medicinal products have arrived in veterinary medicine. A new bacterial vaccine increases animal health – and also benefits humans.

Tiere und Menschen leben in vielfältigen Beziehungen. Um die Gesundheit des Menschen zu erhalten, muss deshalb auch die Tiergesundheit mitbedacht werden (One-Health-Ansatz). Das Paul-Ehrlich-Institut war 2017/18 Rapporteur für zwei Tierimpfstoffe, die beides adressieren. Dr. Esther Werner, kommissarische Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin, war mit dem Team ihres Fachgebiets „Bewertung immunologischer Tierarzneimittel“ im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die zentralen Zulassungsverfahren verantwortlich.

Mastitiden, durch Bakterien hervorgerufene Euterentzündungen bei Kühen, verursachen hohe wirtschaftliche Schäden. Die Tiere geben weniger Milch und starke Entzündungen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika. Das Bakterium *Streptococcus uberis* ist häufig Auslöser einer subklinischen, also am Euter nicht sichtbaren Mastitis. Erkennbar wird die Entzündung durch die

The interactions between animals and humans are many and varied. To maintain human health, animal health must therefore also be taken into account (One Health approach). In 2017/18, the Paul-Ehrlich-Institut acted as rapporteur for two animal vaccines that addressed both human and animal health. Dr Esther Werner, acting head of the Veterinary Medicine division, together with the team from her "Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use" section, was responsible for the central marketing authorisation procedure on behalf of the European Medicines Agency (EMA).

Mastitis – bacterial udder inflammation in cows – causes significant economic losses. The animals produce less milk and severe inflammations require treatment with antibiotics. The bacterium *Streptococcus uberis* is often the cause of subclinical mastitis, i.e. it is not visible on the udder. The inflammation can be detected

Veränderung der Milchbeschaffenheit und durch die Zunahme der Zellzahl (Immunzellen, Epithelzellen) in der Milch. Diese Kriterien sind eine Grundlage für die regelmäßige Überwachung der Milchqualität. Sind zu viele Zellen enthalten, ist die Milch für den menschlichen Verzehr nicht geeignet. Seit 2018 ist ein Impfstoff gegen diese bakterielle Infektion zugelassen. Geimpft werden Kühe und Färsen – weibliche Rinder, die noch nicht gekalbt haben. Antigen ist Lipoteichonsäure, ein Baustein aus der Zellwand der Bakterien, der ihnen ermöglicht, an Wirtszellen zu binden (Biofilm-Adhäsion). Das geimpfte Tier produziert Antikörper gegen den Wirkstoff, welche die Bindung des Bakteriums erschweren und so die Infektionsgefahr minimieren. Der Einsatz der Impfung hat das Potenzial, den Verbrauch von Antibiotika zu verringern, was wiederum der Gesundheit der Menschen zugutekommt. Denn zunehmende Antibiotikaresistenzen sind ein Problem für Mensch und Tier.

Ein rekombinanter Tollwut-Lebendimpfstoff, verpackt in einem Futterköder mit Lockmittel, ist seit 2017 europaweit zugelassen. Das attenuierte (abgeschwächte), genetisch modifizierte Tollwutvirus schützt Füchse und Marderhunde vor Tollwut – einer in der Regel tödlichen Erkrankung. Die Zoonose kann durch Bisse oder Speichel von infizierten Tieren auf den Menschen übertragen werden. Die Köder werden bei Impfkampagnen eingesetzt und per Hand ausgelegt oder aus einem Flugzeug abgeworfen, um die Tollwut großflächig auszumerzen. Deutschland gilt seit 2008 als frei von Wildtier-Tollwut.

Monoklonale Antikörper und DNA-Impfstoff

Die Europäische Kommission hat 2017 zwei innovative Tierarzneimittel zugelassen. Ein erster rekombinanter DNA-Impfstoff schützt transatlantische Lachse vor Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, ausgelöst durch das Lachs-Alphavirus des Subtyps 3 (SAV-3). Folge der Erkrankung sind eine gestörte tägliche Gewichtszunahme, Mortalität und Läsionen an Herzen, Pankreas und Skelettmuskeln. Der genetische Code des Impfstoffes, intramuskulär injiziert, führt zur Bildung von Virusproteinen des Erregers. Das Immunsystem erkennt sie als fremd und baut eine Abwehr gegen diese Proteine auf.

Mit Lokivetmab ist 2017 ein erster caninisierter – an den Hund angepasster – monoklonaler Antikörper zur Behandlung von atopischer Dermatitis bei Hunden zugelassen. Er bindet an Interleukin-31, das bei der Erkrankung eine auslösende Rolle spielt, und verringert dadurch das Hautjucken. Hunde mit atopischer Dermatitis, ausgelöst durch eine Umweltallergie, kratzen und beißen sich die Haut auf, wodurch es zu sekundären Infektionen kommen kann.

from the change in milk quality and the increase in cell quantity (immune cells, epithelial cells) in the milk. These criteria form a basis for the regular monitoring of milk quality. If too many cells are present, the milk is not suitable for human consumption. Since 2018 an authorised vaccine has been available for this bacterial infection. Cows and heifers – female cattle that have not yet calved – are vaccinated. The antigen is lipoteichoic acid, a building block from the bacterial cell wall that allows the bacteria to bind to host cells (biofilm adhesion). The vaccinated animal produces antibodies against the active substance, which make the binding of the bacterium more difficult and thus minimise the risk of infection. The use of vaccination has the potential to reduce the consumption of antibiotics, which will in turn benefit human health, as increasing resistance to antibiotics is a problem for both humans and animals.

A recombinant live vaccine against rabies in the form of consumable baits has been authorised throughout Europe since 2017. The attenuated genetically modified rabies virus protects foxes and raccoon dogs against rabies – in general a fatal disease. This zoonosis can be transmitted to humans via bites or saliva from infected animals. The baits are used during vaccination campaigns and are placed by hand or dropped from a plane to eradicate rabies over a large area. Germany has been considered free of wild animal rabies since 2008.

Monoclonal antibodies and DNA vaccine

In 2017, the European Commission authorised two innovative veterinary medicinal products. A first recombinant DNA vaccine protects Atlantic salmon from pancreatic disease caused by salmonid alphavirus subtype 3 (SAV-3). This disease results in impaired daily weight gain, mortality, and cardiac, pancreatic and skeletal muscle lesions. The genetic code of the vaccine, which is injected intramuscularly, leads to the formation of viral proteins against the virus. The immune system recognises these virus proteins as ‘foreign’ and builds up defences against them.

In 2017, Lokivetmab became the first caninised – adapted for dogs – monoclonal antibody to be authorised for the treatment of atopic dermatitis in dogs. It binds to interleukin-31, which plays a role in triggering the disorder, and thus reduces the itchiness of the skin. Dogs with atopic dermatitis caused by an environmental allergy scratch and bite their skin, which may lead to secondary infections.

Drei in einem: Multiplex-Test etabliert

Three in one: multiplex test established



Ab 2019 prüft das Paul-Ehrlich-Institut Impfstoffe mit Tetanus-, Diphtherie- und Pertussis-Komponente mit nur einem serologischen Test – und reduziert damit weiter Tierversuche.

From 2019 onwards, the Paul-Ehrlich-Institut will be using a single serological test for vaccines with tetanus, diphtheria and pertussis components – leading to a further reduction in animal testing.

Toxine der Bakterien Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheriae und Bordetella pertussis lösen Tetanus, Diphtherie und Keuchhusten aus. Die Impfstoffe gegen diese lebensbedrohlichen Krankheiten enthalten Toxoide – aufgereinigte und inaktivierte Toxine – welche die schützende Immunantwort auslösen. Die Wirksamkeit von Tetanus- und Diphtheriekomponenten wurde bisher getestet, indem die Immunantwort geimpfter Tiere auf die Gabe von Toxinen untersucht wurde – ein belastender Tierversuch. Für den Wirksamkeitsnachweis der Pertussis-Komponente reicht ein serologischer Test: Befinden sich ausreichend Antikörper gegen verschiedene Pertussis-Antigene im Blut des geimpften Tieres, ist die Komponente wirksam.

Toxins of the Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheriae and Bordetella pertussis bacteria cause tetanus, diphtheria and whooping cough. The vaccines against these life-threatening diseases contain toxoids – purified and inactivated toxins – which trigger the protective immune response. The efficacy of tetanus and diphtheria components has until now been tested by examining the immune response of vaccinated animals to the administration of toxin – a painful animal test. For pertussis, serological testing is sufficient to demonstrate the efficacy of this component: if the blood of the vaccinated animal contains a sufficient concentration of antibodies against various pertussis antigens, the component is effective.

Das PEI kann die Chargen dieser wichtigen Impfstoffe schneller, genauer und ohne belastende Tierversuche prüfen.

Dr. Bärbel Friedrichs vom Fachgebiet „Mikrobiologische Impfstoffe“, setzte sich zum Ziel, alle drei Komponenten serologisch – und in nur einem komplexen In-vitro-Test zu prüfen. Bisher waren mehrere separate Tests notwendig, um die Antikörper gegen die drei Impfstoffkomponenten im Blut des geimpften Tieres nachzuweisen. Kein Offizielles Medizinisches Kontrolllabor (OMCL), kein Hersteller nutzte diese aufwendige Methode bislang routinemäßig, obwohl das Europäische Arzneibuch eine serologische Testung von Kombinations-Impfstoffen gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis in nur einem Tierversuch erlaubt.

Friedrichs setzte auf einen quantitativen Multiplex-Test, bei dem sechs Antigene aus drei Impfstoff-Komponenten die entsprechenden Serum-Antikörper auf einer Mikrotiterplatte binden. 2018 konnte sie das Verfahren zum Nachweis von Antikörpern im Serum von geimpften Meerschweinchen etablieren und validieren. 2019 stellt das Fachgebiet die Wirksamkeitsprüfung für alle Impfstoffe mit Diphtherie-, Tetanus- und/oder Pertussis-Komponenten sukzessive auf die serologische Multiplex-Testung um. Die bisherigen belastenden Tierversuche laufen 2019 aus und ab 2020 kommt ausschließlich die serologische Wirksamkeitsprüfung zum Einsatz.

The PEI can test the batches of these important vaccines faster, more specifically and without stressful animal experiments.

Dr Bärbel Friedrichs of the "Microbiological Vaccines" section set herself the goal of testing all three components serologically – using a single complex in-vitro test. Until now, several separate tests had been necessary to detect the antibodies against the three vaccine components in the blood of vaccinated animals. This laborious method had not previously been used on a routine basis by any Official Medicines Control Laboratory (OMCL) or manufacturer, even though the European Pharmacopoeia allows the serological testing of tetanus, diphtheria and pertussis combination vaccines in a single animal experiment.

Dr Friedrichs focused her efforts on a quantitative multiplex test in which six antigens from three vaccine components bind respective serum antibodies on one microtitre plate. In 2018 she was able to establish and validate the technique for the detection of antibodies in the serum of vaccinated guinea pigs. In 2019, the section will gradually switch to serological multiplex testing for the efficacy testing of all vaccines containing diphtheria, tetanus and/or pertussis components. The previous painful animal tests will come to an end in 2019 and from 2020 only serological efficacy testing will be applied.



Im Sinne des 3-R-Prinzips – Tierversuche ersetzen, reduzieren und verbessern – ist es uns mit dem Multiplex-Test gelungen, Tierversuche zu vermeiden, Leiden zu vermindern – und die Chargenprüfung mit einem leistungsfähigen In-vitro-Verfahren zu verbessern.

In accordance with the 3R principle – replace, reduce and refine – the multiplex test has enabled us to replace animal testing, to reduce suffering – and to refine batch testing with an efficient in-vitro procedure.

Dr. Bärbel Friedrichs, Fachgebiet Mikrobiologische Impfstoffe
Dr Bärbel Friedrichs, Microbiological Vaccines section

Nebenwirkungen online melden

Reporting adverse reactions online

Seit September 2018 können Bürgerinnen und Bürger Verdachtsfälle von Nebenwirkungen einfach und komfortabel online melden – per Desktop, Tablet oder Smartphone.

Since September 2018, members of the public have been able to report suspected adverse reactions easily and conveniently online – via their desktop, tablet or smartphone.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bieten über einen neuen Internetauftritt unter <https://nebenwirkungen.pei.de> eine komfortable Möglichkeit, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden. Ziel der Bundesbehörden ist es, vermehrt Meldungen zu erhalten, da diese Daten wichtige Grundlage für die Beobachtung der Arzneimittelsicherheit sind.

Der neue Internetauftritt enthält ein klar strukturiertes, barrierefreies Formular, das Meldende leicht verständlich durch den Vorgang leitet. Ob per Desktop, Tablet oder Smartphone – das Formular bleibt übersichtlich und gut bedienbar und hält bei verschiedenen Eingabeschritten Zusatzinformationen bereit. Der Meldende muss nicht wissen, ob das betreffende Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM oder des PEI liegt und der Zeitaufwand für die Meldung ist gering. Auf Wunsch des Meldenden bleibt jede Meldung anonym und erhält in jedem Fall eine Bearbeitungsnummer.

Eine Meldung ersetzt jedoch nicht den Besuch in der Arztpraxis. Denn nur ein Arzt oder Ärztin kann die Symptome und Beschwerden diagnostizieren und behandeln.

The Paul-Ehrlich-Institut (PEI) and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) have set up the new website <https://nebenwirkungen.pei.de> to provide a convenient way of reporting suspected adverse drug reactions. The goal of the two federal agencies is to receive a greater number of reports, as this data forms an important basis for monitoring the safety of medicinal products.

The new website includes a clearly structured, accessible form that guides the reporting person through the process in an easily understandable manner. Whether it is displayed on a desktop, tablet or smartphone, the form is always clear and easy to use and provides additional information for various entry fields. The reporting person does not need to know if the medicinal product in question is within the responsibility of the BfArM or the PEI, and the form can be completed in a short time. If desired, the report can be sent anonymously and it will in any case receive a processing number.

Reporting an adverse reaction is, however, not a substitute for visiting a doctor, as only a doctor can diagnose and treat the relevant symptoms and complaints.



Die Meldungen von Verdachtsfällen gehen direkt in das behördliche System der Arzneimittelsicherheit ein. Bei der Überwachung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels werden sie zeitnah berücksichtigt.

The reports of suspected adverse reactions go straight away into the official pharmacovigilance system. They are taken into account in good time in monitoring the benefit/risk profile of a medicinal product.

Dr. Dirk Mentzer, Leiter des Referats Arzneimittelsicherheit I
Dr. Dirk Mentzer, head of the Pharmacovigilance I unit





A large, faint network graph is visible in the background, composed of numerous small red dots (nodes) connected by thin blue lines (edges). The graph is highly interconnected, creating a complex web-like structure.

Organisation

Organisation

PEI erneut erfolgreich im Benchmarking der europäischen Arzneimittelagenturen

PEI again successful in the Benchmarking of European Medicines Agencies



Im Leistungsvergleich der europäischen Arzneimittelagenturen hat sich das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), von einem hohen Niveau ausgehend, nochmals verbessert.

In a comparison of European medicines agencies, the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) has again improved its performance, starting from an already high level.

Ist Benchmarking – ein typisches Instrument der Wettbewerbsanalyse – geeignet für ein wissenschaftliches Institut wie das PEI? Die Antwort ist Ja! Seit über 15 Jahren messen sich die europäischen Arzneimittelagenturen an den besten Strukturen und Prozessen für eine effektive und effiziente Regulierung von Arzneimitteln. Um dies zu ermöglichen, haben die Leiter der europäischen Arzneimittelbehörden (HMA) seit 2004 ein System etabliert und perfektioniert, das den innereuropäischen Vergleich ermöglicht. Das Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA) zeigt Best-Practice-Standards regulatorisch relevanter Prozesse auf und ermöglicht allen Beteiligten, diese für ihre Organisation zu adaptieren.

Is benchmarking – a typical tool used in competitive analysis – really suitable for a scientific institute such as the PEI? The answer is Yes! For over 15 years, European medicines agencies have been measuring themselves against the best structures and processes for the effective and efficient regulation of medicinal products. To make this possible, in 2004 the Heads of Medicines Agencies (HMA) established, and have since been perfecting, a system for comparing the various European agencies. The Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA) identifies best practice standards for regulatory processes and enables all the participants to adapt them for use in their own organisation.

BEMA bedeutet: Wechselnde Assessoren verschiedener Arzneimittelbehörden besuchen und bewerten jede europäische Arzneimittelbehörde in einem Zyklus von vier Jahren. Von 2016 bis 2018 fand bereits der vierte europäische BEMA-Zyklus statt, in dem 47 Behörden bewertet wurden. Das PEI stellt mit Dr. Ruth Lechla, Dr. Detlef Bartel und Dr. Erika Friedl Assessoren für den europäischen Leistungsvergleich. PEI-Präsident Prof. Klaus Cichutek war bis 2014 Ko-Vorsitzender der BEMA-Steuerungsgruppe.

Im September 2017 war es soweit: Drei europäische Begutachter ließen sich an vier Tagen im PEI das Managementsystem, Prozesse im Rahmen der Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit, sowie die Durchführung von Inspektionen vorstellen. Für das Referat Controlling, Qualitätsmanagement gab es im Vorfeld dieser Begutachtung viel zu tun. Bereits ein Jahr zuvor startete eine Selbstbewertung im PEI. Ein Fragenkatalog der BEMA musste schriftlich beantwortet und Unterlagen mussten bereitgestellt werden. Miriam Liebl war als zentrale Koordinatorin intensiv mit den organisatorischen BEMA-Vorbereitungen beschäftigt und in stetem Austausch mit Prof. Stefan Vieths, der als Vizepräsident des PEI verantwortlich für den gesamten BEMA-Prozess zeichnet.

Lohnt sich solch ein aufwendiger Prozess der Selbst- und Fremdbewertung, für den jede Organisationseinheit im PEI zusätzliche Arbeit investieren muss? Absolut! Das lässt sich schon anhand der erreichten Ergebnisse belegen. In nahezu allen geprüften Prozessen erreichte das PEI im Vergleich zum letzten BEMA-Zyklus, von einem hohen Niveau ausgehend, nochmals bessere Bewertungen.

BEMA ist ein nachhaltiges Instrument der kontinuierlichen Verbesserung. Direkt nach einer Begutachtung geht die Arbeit an den internen Prozessen weiter. Identifizierte Optimierungspotenziale werden festgehalten, nachverfolgt und sukzessive angegangen. Der BEMA-Prozess durchleuchtet das PEI und hilft dabei, auch in Zukunft immer bestmöglich aufgestellt zu sein. Die Planungen für den fünften BEMA-Zyklus haben bereits begonnen.

BEMA involves a changing team of auditors from various medicines agencies visiting and assessing each European medicines agency in a four-year cycle. The fourth European BEMA cycle, in which 47 agencies were assessed, took place between 2016 and 2018. The PEI provides assessors in the persons of Dr Ruth Lechla, Dr Detlef Bartel and Dr Erika Friedl for the European comparison. Until 2014, PEI President Prof. Klaus Cichutek was co-chair of the BEMA Steering Group.

In September 2017 it was our turn: three European colleagues visited the PEI and spent four days assessing the management system, processes associated with the marketing authorisation and safety of medicinal products, and the performance of inspections. Ahead of the assessment, there was a lot of work to do for the Controlling, Quality Management unit. One year before this, a self-assessment process had already started at the PEI. A BEMA questionnaire had to be answered in writing and documents had to be submitted. As the central coordinator, Miriam Liebl worked intensively on the organisational preparations for BEMA and was in constant contact with Prof. Stefan Vieths, who as Vice-President of the PEI is responsible for the overall BEMA process.

Is such an elaborate process of self-assessment and external evaluation, which places additional work demands on each organisational unit in the PEI, really worthwhile? Yes! This can be seen from the results that have been achieved. In almost all the processes examined, the PEI received even better assessments compared to the last BEMA cycle, even though it was starting from an already high level.

BEMA is a long-term tool for continuous improvement. Immediately after an assessment, we continue working on our internal processes. Any potential areas for optimisation that have been identified will be recorded, tracked and ultimately addressed. The BEMA process shines a light on the PEI and helps it to be optimally positioned for the future. Planning for the fifth BEMA cycle is already underway.



Wir haben Managementsystem und Prozesse seit BEMA III weiter optimiert und konnten so in fünf Bewertungskategorien die maximale Punktzahl und in 23 Kategorien die zweithöchste Wertung erreichen.

We have further optimised our management system and processes since BEMA III, which enabled us to achieve the highest possible score in five assessment categories and the second highest in 23 categories.

Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts

Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut

Was bedeutet Digitalisierung für die Öffentlichkeitsarbeit?

What does digitalisation mean for public relations?



Öffentlichkeitsarbeit geschieht heute in einer sich rasant technologisch verändernden (Kommunikations-)Welt. Das erfordert Bereitschaft, sich auf Neues einzulassen.

Today's public relations work is carried out in a rapidly changing world and communications environment. It requires a willingness to adopt new approaches.

Immer mehr Kanäle und Formate stellen im öffentlichen Kommunikationsraum neben den redaktionellen auch höhere Anforderungen an die technischen Kompetenzen der Kommunikatoren. Unmittelbarer und nachdrücklicher denn je verlangt die digital-affine Öffentlichkeit nach Transparenz und Begründung dafür, was eine wissenschaftliche Einrichtung wie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) anbietet.

„Die Kommunikation des PEI unterliegt in vielen Bereichen den gleichen anspruchsvollen Mechanismen wie die eines Unternehmens“, so Carola Lübbing-Raukohl, Referatsleiterin Presse, Informationen im PEI. „Wer mit Medienschaffenden und der

The ever increasing number of channels and formats also places higher demands on both the editorial and technical skills of communicators in the public sphere. A digitally savvy public demands – more directly and emphatically than ever before – transparency from a scientific institution such as the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) and an explanation of what it has to offer.

“The PEI's communications are governed in many areas by the same sophisticated mechanisms as those of a company,” says Carola Lübbing-Raukohl, head of the Press and Information Office at the PEI. “Anyone who wants to build successful relationships with the media and the public now needs to make their content

Öffentlichkeit erfolgreich Beziehungen aufbauen will, muss Inhalte heute mobil über die Webseite und über Social Media und mit Bildern und Videos maßgeschneidert und leicht verständlich zugänglich machen.“ Heute besteht für Kommunikationsverantwortliche die Herausforderung darin, über viele Kanäle hinweg gleichzeitig zu kommunizieren, spezifische Communitys zu identifizieren und diese mit den für sie relevanten Themen in den gewünschten Formaten abzuholen. Hinzu kommt, dass sich mit der fortschreitenden Digitalisierung das Nutzerverhalten stetig verändert. Während Teenager inzwischen vorzugsweise Youtube, Instagram und Snapchat nutzen, nimmt der Anteil der älteren Nutzer im größten sozialen Netzwerk Facebook weiter zu. Bei Journalistinnen und Journalisten wiederum spielt neben Facebook aktuell auch Twitter eine wichtige Rolle in ihrer täglichen Arbeit. Zielgruppen klar zu definieren, deren Nutzerverhalten regelmäßig zu analysieren und die eigene Kommunikation daran konsequent auszurichten, ist ein wichtiger Erfolgsfaktor in der Öffentlichkeitsarbeit. Kontinuierliches Monitoring und Evaluieren der Kommunikationsaktivitäten ermöglichen, Trends frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls Maßnahmen anzupassen.

Entscheidend für das Gelingen der Öffentlichkeitsarbeit ist es, dass das Kommunikationsteam seine digitalen Kompetenzen fortlaufend weiterentwickelt. Das geschieht in internen Workshops, externen Fortbildungen oder einfach durch „Learning by doing“. Wichtig ist auch, möglichst viele Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PEI über die interne Kommunikation frühzeitig einzubinden. Das räumt Vorbehalte aus und schafft Akzeptanz gegenüber den digitalen Veränderungen.

available on mobile devices via the web and social media, ensure that it is tailored to the target group and that is easy to understand with the use of images and videos.“ Today's communication managers face the challenge of communicating via multiple channels simultaneously, identifying specific communities and providing them with information on the topics that are relevant to them in the format they desire. In addition, as digitalisation progresses, user behaviour is constantly changing. While teenagers currently prefer to use YouTube, Instagram and Snapchat, the proportion of older users of Facebook, the largest social network, continues to rise. In addition to Facebook, Twitter also plays an important role in journalists' day to day work. Defining target groups clearly, regularly analysing their user behaviour and consistently aligning one's own communications with them are important factors in successful public relations. Continuous monitoring and evaluation of communication activities makes it possible to identify trends at an early stage and, if necessary, to adjust the measures accordingly.

A crucial factor in the success of our public relations activities is that the communication team is continuously developing its digital skills. This takes place in internal workshops, external training or simply through “learning by doing”. It is also important to involve as many PEI staff members as possible at an early stage via internal communications. This dispels any concerns they may have and creates acceptance for the digital changes.



Wir wollen die Öffentlichkeit proaktiv für die wissenschaftlichen und regulatorischen Arbeiten des PEI interessieren. Und dazu gehen wir dorthin, wo die Bürgerinnen und Bürger mehrheitlich kommunizieren – auf die digitalen Kanäle.

We want to actively engage the general public and encourage them to take interest in the PEI's scientific and regulatory work. And to do this we need to go where members of the public predominantly communicate – the digital sphere.

Carola Lübbing-Raukohl, Leiterin des Referats Presse, Informationen
Carola Lübbing-Raukohl, Head of the Press and Information Office

Neubau in Langen steht fest

Definitive plan for new building in Langen

Der neue Standort ist fast der alte – direkt neben dem Paul-Ehrlich-Institut entsteht der Neubau. So kann Modernes in bewährten Strukturen entstehen.

The new site is almost the same as the old one – a modern new building will be constructed close to the existing Paul-Ehrlich-Institut (PEI), retaining proven local structures.

Das PEI bleibt in Langen. Gleich gegenüber vom jetzigen Standort wird das neue Gebäude entstehen. Energieeffizient, nach neuestem Stand der Technik, mit hochwertigen Laboren und Raum für moderne Arbeitsstrukturen. Zehn Jahre Planungs- und Bauzeit sind veranschlagt, eine Machbarkeitsstudie schätzt die Baukosten auf 415 Millionen Euro. Das Interesse von Städten und Gemeinden, dem PEI eine neue Heimat zu bieten, war groß. Zahlreiche Interessenten aus dem hessischen Rhein-Main-Gebiet bewarben sich, es fanden Gespräche mit 14 Kommunen statt, deren Angebote die Ausschreibungskriterien erfüllten. So musste das Grundstück 60.-70.000 qm, eine erschlossene Infrastruktur und gute Verkehrsanbindung aufweisen. Für vier Standorte, die in die engere Wahl kamen, erstellte die hessische Bauverwaltung im Auftrag der Bundesanstalt für Immobilienaufgaben (BImA) Machbarkeitsstudien. Langen erwies sich dabei als wirtschaftlichste und nach baufachlichen Kriterien am besten geeignete Standortvariante.

Der Standort Langen hat viele Vorteile: Erfahrene und gut ausgebildete Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter können gehalten, bewährte Strukturen wie die gemeinsame Energiezentrale mit der deutschen Flugsicherung (DFS) weiter genutzt werden. Und auch Langen profitiert von der Entscheidung: Das PEI mit seinen rund 800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist der zweitgrößte Arbeitgeber und damit wichtiger Wirtschaftsfaktor. Und als Bundesoberbehörde und renommiertes Forschungsinstitut wertet das PEI für die Stadt Langen den Standort auf.

The PEI is staying in Langen. The new energy-efficient, state-of-the-art building will be constructed opposite the current site, with high-quality laboratories and space for modern working structures. It is projected that the planning and construction period will be ten years, while a feasibility study estimates the building costs at 415 million euros. Many towns and municipalities were keen on offering the PEI a new home. There were applications from a large number of interested parties in the Rhine-Main region of Hesse, and discussions took place with 14 municipalities whose proposals met the tender criteria. For instance, the site had to be 60-70,000 m² in size and have a well-developed infrastructure and good transport links. The building authorities of the state of Hesse, acting on behalf of the Institute for Federal Real Estate (BImA), carried out feasibility studies on four shortlisted sites. Langen proved to be the most economical and most suitable option based on the technical construction criteria.

Langen has many advantages as a location: experienced, highly trained members of staff can be retained and proven structures such as the joint energy plant with DFS (German Air Traffic Control) can continue to be used. And Langen will also benefit from the decision: with around 800 members of staff, the PEI is the town's second largest employer and thus an important factor in the local economy. Moreover, as a higher federal authority and renowned research institute, the PEI adds prestige to the town of Langen.



Wir sind weit im Rhein-Main-Gebiet herumgekommen, haben Städte, Kommunen und ihr Angebot kennengelernt. Für das PEI ist es eine gute und pragmatische Lösung, in Langen zu bleiben.

We looked all around the Rhine-Main region and found out about various towns and municipalities and what they had to offer. But staying in Langen is a good and pragmatic solution for the PEI.

Dr. Michael Frieser, Leiter der Abteilung Verwaltung
Dr Michael Frieser, head of the Administration division

Organisationsuntersuchung für ein zukunftsähiges PEI

Organisational review for a future-proof PEI

Ausreichend Personal und effiziente Strukturen sind Grundlage für ein zukunftsähiges PEI – eine Organisationsuntersuchung schafft Voraussetzungen.

Sufficient staff numbers and efficient structures are the basis for a future-proof PEI – an organisational review is creating the necessary preconditions.

Die Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) sowie die Zahl der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben kontinuierlich zugenommen. 1972, bei Ernennung des PEI zur Bundesbehörde, waren es etwa 180 Beschäftigte, heute sind es rund 800. Neue Arzneimittelgruppen und Zuständigkeiten kamen dazu, ebenso fünf Abteilungen.

2017 startete eine Organisationsuntersuchung mit dem Ziel, den sich ständig verändernden und wachsenden Anforderungen mit hoher Effizienz und einer zukunftsähigen Struktur zu begegnen – und die national wie international herausragende Position des PEI weiter auszubauen.

Bestandsaufnahme

Das PEI beauftragte ein Beratungsunternehmen mit der Untersuchung, die Koordination übernahm das Referat „Organisation“. Im ersten Teilprojekt erstellten Beraterinnen und Berater in Zusammenarbeit mit den Führungskräften einen Aufgabenkatalog. Der konkrete Arbeitsaufwand für die anfallenden Aufgaben wurde zeitlich erfasst und ausgewertet. In Fokusgruppen-Workshops hatten Mitarbeiter Gelegenheit, sich in den Prozess einzubringen. In folgenden Plausibilisierungsgesprächen prüften die Berater die Schlüssigkeit der Ergebnisse.

Zwei Berichte schlossen 2018 das erste Teilprojekt ab:

- Der Bericht zur Bestandsaufnahme umfasst abteilungsspezifische Ist-Darstellungen wie die Beschreibung der Aufgabenbereiche, stichtagsbezogene Personalausstattung und Fallzahlen.
- Der Bericht zur Bestandsanalyse konzentriert sich auf die PEI-übergreifenden Ergebnisse der Zeiterfassung und die grundsätzlichen organisatorischen Gestaltungsparameter.

2019 startet die zweite Projektphase mit dem kurzfristigen Ziel, eine solide Grundlage für die flächendeckende Personalbedarfsermittlung (PBE) zu schaffen. Langfristiges Ziel ist es, die Zukunftsähigkeit des PEI sicherzustellen.

The duties of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) and the number of employees have grown continuously. In 1972, when the PEI became a federal agency, it had some 180 staff members – today there are around 800. New medicinal product groups and responsibilities have been added and five new divisions have been formed.

An organisational review was launched in 2017 with the aim of meeting the constantly changing and growing requirements with a high degree of efficiency and a future-proof structure, while further enhancing the PEI's outstanding position both nationally and internationally.

Taking inventory

The PEI commissioned a firm of consultants to carry out the review, with the "Organisation" unit being responsible for coordination. The first sub-project involved consultants working with senior managers to draw up a catalogue of tasks. The actual time and workload required for the various tasks were recorded and evaluated. Staff members had the opportunity to become involved in the process in focus group workshops. The consultants then examined the practicability of the results in subsequent plausibility discussions.

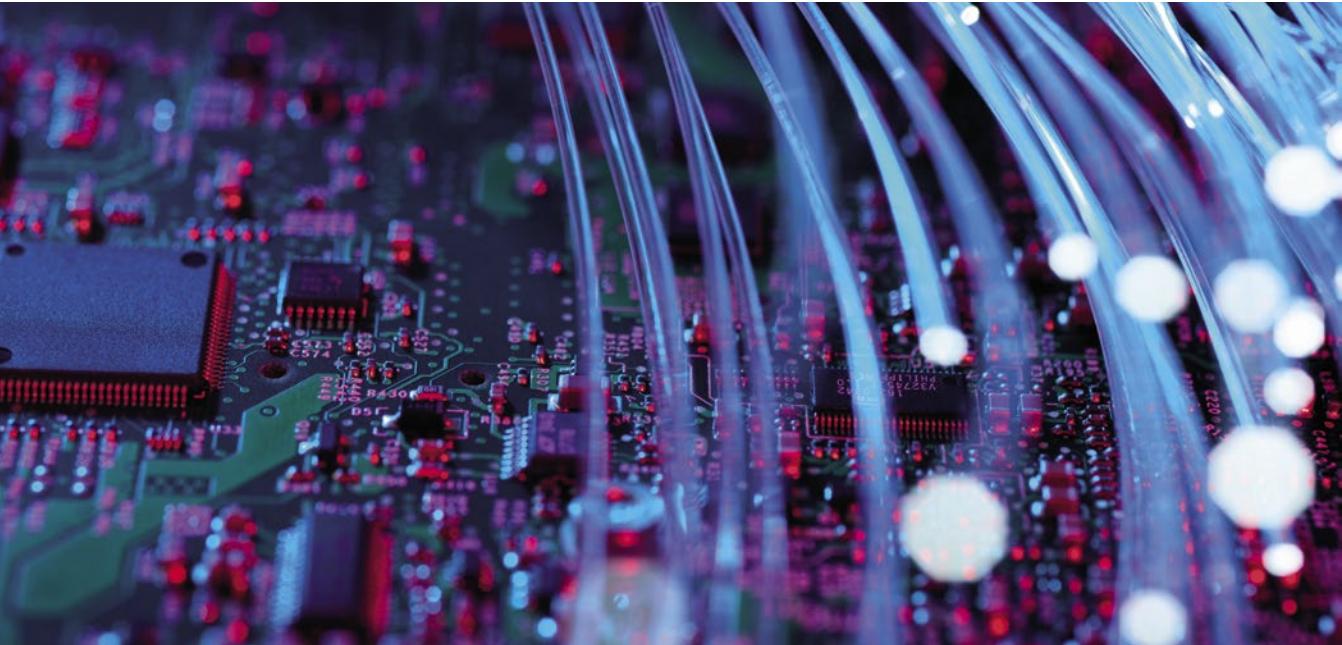
The first sub-project was rounded off in 2018 with two reports:

- The Inventory report includes current department-specific details, such as a description of the task areas, date-specific staffing levels and case numbers.
- The Inventory Analysis report focuses on the results of the time recording in the PEI as a whole and on the basic organisational parameters.

The second phase of the project will commence in 2019, with the short-term goal of creating a solid basis for the comprehensive determination of staffing requirements. The long-term goal is to ensure the future viability of the PEI.

Digitalisierung weit fortgeschritten

Digitalisation at an advanced stage



Die Referate Informationstechnik sowie PEI-Portal, Dokumentenmanagement implementieren und koordinieren digitale Informationsstrukturen und sichern einen reibungslosen Ablauf.

The Information Technology and PEI Gateway, Document Management units implement and coordinate digital information structures and ensure that everything runs smoothly.

IT-Anwendungen unterstützen zunehmend die Prozesse in der Arzneimittelzulassung. Kernthema war in 2018 die Umsetzung der europäischen E-Submission-Roadmap. Inzwischen bietet das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) alle in der Roadmap genannten elektronischen Einreichungswege an. Elektronische technische Formate wie eCTD und vNees veterinär stehen den Antragstellern für Zulassungs- und Folgeverfahren zur Verfügung.

IT-gestützte Arzneimittelregulation

Seit Mitte 2018 müssen die Pharmaunternehmen ihre Unterlagen für nationale Zulassungsverfahren elektronisch einreichen, ab Januar 2019 auch für alle Folgeverfahren. Für die zentralisierten Verfahren sowie die dezentralen (DCP) und die Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) ist die elektronische Einreichung bereits seit Januar 2018 verpflichtend. Nach der Antragstellung und Bearbeitung im PEI erhalten die Antragsteller eine behördliche Entscheidung (Bescheid). Diese wird seit 2018 zentral

The various processes in the marketing authorisation of medicinal products are increasingly being supported by IT applications. In 2018 the central issue was the implementation of the European eSubmission Roadmap. The Paul-Ehrlich-Institut (PEI) can now offer all the electronic submission channels described in the roadmap. Formats such as eCTD (electronic Common Technical Document) and vNeeS (veterinary Non-eCTD electronic Submission) are available to applicants for marketing authorisation and subsequent procedures.

IT-supported medicinal product regulation

Since mid-2018, pharmaceutical companies have been obliged to submit their documents electronically for national marketing authorisation procedures; with effect from January 2019, the same also applies for all subsequent procedures. For centralised, decentralised and mutual recognition procedures (CP, DCP and MRP), electronic submission has been obligatory since January

// Hohe Speicherkapazität und Rechenleistung

Durchgängige, elektronisch vernetzte Prozessketten zwischen allen Verfahrensbeteiligten sind wesentliche Kennzeichen der Digitalisierung. Basis dafür ist eine moderne, leistungsstarke IT-Infrastruktur. Das PEI hat 2017/18 den Breitbandausbau auf 100 Mbit/Sek. und auch die notwendigen Anpassungen an der Hard- und Software durchgeführt. Ziel ist der weitere Ausbau auf ein Gbit/Sek. Denn für das Datenmanagement insbesondere in der Forschung sind derartige Bandbreiten erforderlich.

// High storage capacity and processing power

One of the key hallmarks of digitalisation is the existence of uninterrupted, electronically networked process chains between all parties involved in the process. This is based on a modern, high-performance IT infrastructure. In 2017/18, the PEI expanded its broadband capacity to 100 Mbit/sec and made the necessary adjustments to its hardware and software. The goal is to expand even further to one Gbit/sec. These are the types of bandwidth that are required for data management, especially in the area of research.

versendet und direkt elektronisch veraktet. Neben den elektronischen Einreichungsportalen und De-Mail wird auch das besondere elektronische Behördenpostfach (beBPO) angeboten. Digitale Verfahren zur Ablösung des Papierversandes sind seit Dezember 2018 im Pilotbetrieb. Das alles spart Zeit und jährlich rund zwei Millionen Blatt Papier.

Bundesweite IT-Konsolidierung

Als Bundesinstitut gestaltet das PEI die bundesweite IT-Konsolidierung mit. Die Bundesregierung schafft mit dem Programm Digitale Verwaltung 2020 die Rahmenbedingungen für eine zukunfts-sichere Verwaltung und stellt dabei zugleich hohe Anforderungen an die IT-Sicherheit. Das PEI ermöglicht seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, ihre Aufgaben in Regulation, Forschung und Verwaltung auf der Grundlage leistungsfähiger und sicherer IT-Anwendungen zu erfüllen. Spezielle Clients in einer eigenen Netz-Zone mit speziellem Zugang zu eigenen Rechenkapazitäten stellen sicher, dass die Forschenden im PEI zukünftig trotz hoher Sicherheitsanforderungen mit internationalen Partnern arbeiten und kommunizieren können.

Digitale Infrastruktur bedeutet auch flexible und mobile Arbeit: Per Laptop und gesichertem externem Zugang können Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter überall online sein. Zur Unterstützung bei IT-Problemen ist ein neues User-Helpdesk am Start.

2018. Following the application and processing at the PEI, the applicants receive an official decision. Since 2018, these have been sent centrally and then directly filed electronically. In addition to the electronic submission portals and De-Mail, the special electronic mailbox for public authorities (beBPO) is also available. A pilot project to replace paper documents with digital procedures has been running since December 2018. All this saves time and approximately two million sheets of paper every year.

Nationwide IT consolidation

As a federal institute, the PEI is involved in the process of IT consolidation across the Federal Government. The Federal Government programme "Digital Administration 2020" creates the framework for the federal administration of the future, while also placing high requirements on IT security. The PEI enables its staff members to perform their duties in the areas of regulation, research and administration with the aid of powerful and secure IT applications. Special clients in a separate network zone with specific access to their own computing capacities ensure that PEI researchers will be able to work and communicate with international partners in the future, in spite of high security requirements.

Digital infrastructure also means flexible and mobile working: staff members can be online anywhere via mobile devices and a secure external access. A new user help desk has been set up to assist with IT problems.

VEREINBARUNGEN & REGELUNGEN / AGREEMENTS & REGULATIONS

E-Submission Roadmap – European Medicines Agency (EMA) und Heads of Medicines Agencies (HMA)
eSubmission Roadmap – European Medicines Agency (EMA) and Heads of Medicines Agencies (HMA)

Regierungsprogramm Digitale Verwaltung 2020

E-Government-Gesetz (EGovG)

Zentralsterilisation: Upgrade der PEI-Infrastruktur

Central sterilisation facility: upgrading the PEI's infrastructure



Labore und Tierställe brauchen umfangreiche Infrastrukturen. 2018 ging mit der Zentralsterilisation eine hochtechnisierte und leistungsfähige Anlage in Betrieb.

Laboratories and animal housing require extensive infrastructure. A powerful high-tech central sterilisation facility went into operation in 2018.

Laborglas und Tierkäfige müssen gereinigt, infektiöse und GVO-Abfälle inaktiviert, Lösungen und Verbrauchsmaterialien sterilisiert werden. Lange wurden diese Aufgaben dezentral über 13 Spülküchen mit kleinen, wartungs- und reparaturintensiven Laborglasreinigungsautomaten und Autoklaven erledigt. Seit 2018 übernimmt eine zentrale Inaktivierungs- und Wiederaufbereitungseinheit – die Zentralsterilisation – diese Aufgaben. Nach 1,5 Jahren Bau ging die Anlage mit zwölf Geräten, installiert auf 330 qm, optimiert für einen reibunglosen Ablauf, in Betrieb. Darunter sind drei Inaktivierungsautoklaven und ein Sterilisationsautoklav sowie Laborglasreinigungsautomaten, Heißluftsterilisatoren und eine Tierkäfig-Reinigungsanlage (Rackwisher) im Industriemaßstab.

Laboratory glass and animal cages must be cleaned, infectious and GMO waste must be inactivated, solutions and consumables must be sterilised. For a long time, these tasks were carried out in a decentralised manner in 13 utility rooms with small laboratory glass cleaning units and autoclaves, which required extensive maintenance and repair work. Since 2018, these tasks have been performed by a central inactivation and reconditioning unit – the central sterilisation facility. After a construction period lasting 18 months, the facility went into operation with twelve appliances, installed over an area of 330 m², optimised for a smooth process flow. These appliances include three inactivation autoclaves and one sterilisation autoclave, as well as laboratory glass cleaning units, hot air sterilisers and an industrial-scale animal cage cleaning system (rack washer).



Autoklaven: Dampfkochköpfe in Schrankformat

Autoklaven funktionieren wie Dampfkochköpfe: In einem Druckbehälter wird Dampf eingeleitet. Hitze und Druck sterilisieren die Laborgeräte oder inaktivieren die Abfälle, die sich in Spezialbehältern im Autoklav befinden. Die Autoklaven in der Zentralsterilisation haben die Größe von Schränken. Das ist auch notwendig, denn damit der Betrieb der 50 Labore reibungslos laufen kann, werden täglich bis zu 1000 Laborgeräte gereinigt und rund 150 kg Abfall entsorgt. Bakterien und Viren, aber auch gentechnisch veränderte Organismen (GVO), vermehrt in Kulturmedien, müssen zuvor sicher inaktiviert werden.

Autoclaves: wardrobe-sized pressure cookers

Autoclaves work like pressure cookers, with steam being introduced into a pressure vessel. Heat and pressure sterilise the laboratory equipment or inactivate the waste in special containers in the autoclave. The autoclaves in the central sterilisation facility are the size of wardrobes. This is necessary, because in order to ensure the smooth operation of the PEI's 50 laboratories, every day up to 1,000 pieces of laboratory equipment must be cleaned and around 150 kg of waste disposed of. Bacteria and viruses, but also genetically modified organisms (GMOs), propagated in culture media, must first be safely inactivated.



Die Zentralsterilisation bietet hochwertigen Service für die PEI-Labore. Die neue Technik bringt nicht nur die logistischen Vorteile einer zentralen Einrichtung sondern senkt auch Energie-, Wartungs- und Reparaturkosten.

The central sterilisation facility provides a high-quality service for the PEI's laboratories. In addition to the logistical advantages of a central facility, the new equipment has enabled us to reduce energy, maintenance and repair costs.

Benjamin Bartram-Sitzius, Referat Arbeits- und Gesundheitsschutz, Laborhilfsleistungen

Benjamin Bartram-Sitzius, Occupational Safety and Health Protection, Laboratory Assistance

Kurz vorgestellt: Verwaltung

A brief introduction: Administration



Dr. Michael Frieser, Leiter der Abteilung Verwaltung
Dr Michael Frieser, head of the Administration division

Die Abteilung Verwaltung ist die zentrale interne Dienstleistungsabteilung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Sie hat als Service-Aufgabe, die personellen, baulichen, technischen und finanziellen Rahmenbedingungen zu gewährleisten, die für die effektive Aufgabenerfüllung des PEI notwendig sind. Die Abteilung verfügt derzeit, bedingt durch die vielfältigen Aufgaben und die besonderen Anforderungen der Technik, über etwa 200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Referat Personal

VERANTWORTET die strategie- und zeitgerechte Bereitstellung verfügbarer personeller Ressourcen in der Gesamtorganisation. Dazu gehören neben der strategischen Personalplanung die Beschaffung und Betreuung des vorhandenen Personals, Bereitstellung von Mitarbeiterservices sowie die Durchführung von Ausbildungen und Praktika.

Referat Haushalt

BÜNDELT die Aufgaben der Haushaltaufstellung und -ausführung, die Rechnungslegung, das Rechnungswesen, Steuerangelegenheiten sowie die Beschaffung und Logistik des PEI. 2018 überschritt der Haushalt mit Einnahmen sowie Sach- und Personalausgaben erstmals die 100 Millionen Euro. Weiterer Schwerpunkt ist die Verwaltung der eingeworbenen Drittmittel für wissenschaftliche Projekte – derzeit sind es 69.

Referat PEI-Portal, Dokumentenmanagement

VERSTEHET sich als zentrale Informationsdrehscheibe des PEI. Posteingang, Registratur, Postverteilung, Postausgang und Archiv sind hierbei klassische Aufgaben des Inneren Dienstes. Das Referat übernimmt die fachliche Betreuung von Softwareanwendungen

The Administration division is the central in-house service division of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Its key function is to ensure that the necessary personnel, structural, technical and financial conditions are in place to enable the PEI to perform its duties effectively. On account of the large number of tasks and special technical demands involved, the division currently includes around 200 members of staff.

Personnel unit

RESPONSIBLE for the strategic and timely provision of human resources throughout the organisation as a whole. In addition to strategic HR planning, this includes staff recruitment and support, provision of employee services and the implementation of training and internships.

Finance and Procurement unit

COMBINES the duties of budgeting, budgetary execution, accounting, financial reporting, tax matters, procurement and logistics within the PEI. In 2018, the budget, including revenues and administrative and staff expenditure, exceeded 100 million euros for the first time. It also focuses on providing support and administration for the external funding obtained by PEI researchers for scientific projects – there are currently 69 such projects.

PEI Gateway, Document Management unit

MAY BE SEEN as the central information hub of the PEI. Incoming mail, registry, mail distribution, outgoing mail and archiving are the core duties of this internal service unit. The unit is also responsible for providing technical support for software applications. The unit publishes information on biomedicines on PharmNet-Bund.de; publication in the Federal Gazette makes

und veröffentlicht im PharmNet.Bund.de Informationen zu biomedizinischen Arzneimitteln; die Veröffentlichung im Bundesanzeiger macht Amtshandlungen rechtlich bindend.

Referat Bau und Betrieb

GEWÄHRLEISTET die baulichen und technischen Voraussetzungen zur Aufgabenerfüllung des PEI und betreibt und bewirtschaftet die 110.000 qm große Liegenschaft. Mit einer enormen Bandbreite an komplexer Technik betreibt das Referat Hochsicherheitslabore, technische Anlagen, Gebäudeautomation und Medienversorgung 24 Stunden am Tag. Mit dem hessischen Landesbetrieb (LBIH) betreut das Referat Bau- und Bauunterhaltungsmaßnahmen.

Referat Informationstechnik

ERHÄLT, entwickelt und unterstützt die informationstechnische Infrastruktur, die es Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ermöglicht, ihre Aufgaben in Regulation, Forschung und Verwaltung auf Grundlage leistungsfähiger und sicherer IT-Anwendungen zu erfüllen. Das Referat spielt eine zentrale Rolle für die Umsetzung der Digitalisierung, deren Kennzeichen durchgängige, elektronisch vernetzte Prozessketten zwischen allen Verfahrensbeteiligten sind.

Referat Arbeits- und Gesundheitsschutz, Laborhilfsleistungen

SICHERT den Arbeits- und Gesundheitsschutz sowie die biologische Sicherheit. Die Arbeit in gentechnischen Sicherheitsbereichen mit infektiösen Materialien und Gefahrstoffen erfordert eine Vielzahl unterschiedlicher Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten. Die Zentralsterilisation übernimmt die Reinigung, Dekontaminierung und Inaktivierung von Materialien. Das Referat organisiert das betriebliche Gesundheitsmanagement und die arbeitsmedizinische Betreuung.

Referat Gebühren

RECHNET vorrangig die vom PEI erbrachten öffentlichen und privatrechtlichen Leistungen ab. Pro Jahr nimmt das PEI etwa 24 Millionen Euro über etwa 6.600 Gebührenbescheide und Rechnungen ein. Außerdem ist die Kosten- und Leistungsrechnung in diesem Referat angesiedelt.

Referat Organisation

ENTWICKELT Karrierewege, ebenso wie die ganze Organisation – ausgerichtet an der Strategie des PEI. Anforderungen und Rahmenbedingungen verändern sich kontinuierlich. Um zukunftsfähig zu bleiben, entwickelt das Referat die Aufbau- und Ablauforganisation des PEI entsprechend weiter. Die Personalentwicklung mit Blick auf die zukünftigen Herausforderungen ist wesentliche Stütze für eine erfolgreiche Gesamtorganisation.

official actions, such as the granting of marketing authorisations, legally binding.

Technical Services unit

ENSURES that the necessary structural and technical conditions are in place to enable the PEI to perform its duties, and operates and manages the 110,000 m² PEI campus. With an enormous range of complex technology, the unit oversees the operation of high-security laboratories, technical equipment, building automation and media supply 24 hours a day. With the Hesse State Office for Construction and Real Estate (LBIH), the unit supervises state-of-the-art construction and building maintenance projects.

Information Technology unit

MAINTAINS, develops and supports the IT infrastructure that enables staff members to perform their duties in the areas of regulation, research and administration with the aid of powerful and secure IT applications. The unit plays a central role in the implementation of digitalisation, characterised by the existence of uninterrupted, electronically networked process chains between all parties involved in the process. All IT projects within the PEI are coordinated in the unit.

Occupational Safety and Health Protection, Laboratory Assistance unit

ENSURES occupational health and safety, as well as biological safety. Working with infectious materials and hazardous substances in secure genetic engineering areas requires a variety of different measures to protect staff members. The central sterilisation facility is responsible for the cleaning, decontamination and inactivation of materials. The unit also organises occupational health management and healthcare measures within the PEI.

Fee Collection unit

RESPONSIBLE primarily for billing the public and private services provided by the PEI. Each year, the PEI generates revenues of around 24 million euros from approximately 6,600 fee notices and invoices. Cost/performance accounting is also based in this unit.

Organisation unit

DEVELOPS career paths, along with the organisation as a whole, in line with the PEI's strategy. The requirements and overall conditions are constantly changing. To ensure that the PEI can continue to be successful in the future, the unit develops the PEI's structural and procedural organisation accordingly. Staff development with a view to future challenges is a essential cornerstone of a successful organisation.

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Digitalisierung weit fortgeschritten *Digitalisation at an advanced stage*, Seiten Pages 84-85

Zentralsterilisation: Upgrade der PEI-Infrastruktur *Central sterilisation facility: upgrading the PEI's infrastructure*, Seiten Pages 86-87

Kurz vorgestellt A brief introduction: Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten Safety of Medicinal Products and Medical Devices



Dr. Brigitte Keller-Stanislawska, Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten
Dr Brigitte Keller-Stanislawska, head of the Safety of Medicinal Products and Medical Devices division

Die Abteilung ist zuständig für alle Sicherheitsaspekte von Human- und Veterinärarzneimitteln in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Die Arbeit beinhaltet die Erkennung, Untersuchung und Bewertung von Risiken sowie die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profils biomedizinischer Arzneimittel. Ziel der Überwachung ist es, Risiken frühzeitig zu erkennen, um Maßnahmen zur Risikominimierung – national wie auch EU-weit – einzuleiten. Neben der Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz) koordiniert die Abteilung die Genehmigung klinischer Prüfungen und ist für die juristische Beratung zuständig. In relevanten Gremien und Arbeitsgruppen auf europäischer und auf nationaler Ebene vertreten Expertinnen und Experten der Abteilung das PEI.

Referat SO

KOORDINIERT und sichert die Qualität der regulatorischen Tätigkeiten und unterstützt die Abteilungsleiterin als Vertreterin in relevanten Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). ENTWICKELT ein physiologiebasiertes Toxikokinetikmodell (PBTK-Modell) für die Beschreibung der Aluminiumexposition aus Aluminiumadjuvanzien. PLANT, initiiert und führt Surveillances und pharmakoepidemiologische Studien durch, um das Risikoprofil eines Arzneimittels auch nach der Zulassung zu überwachen.

Referat Pharmakovigilanz I

BEWERTET und registriert Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Impfstoffen, Antikörper enthaltenden Arzneimitteln sowie Test- und Therapieallergenen. Das Referat untersucht wissenschaftlich die Risiken der Arzneimittel, ordnet Maßnahmen zur Risikoabwehr und –vorsorge an und koordiniert diese. Es informiert die zuständigen Stellen – national sowie internatio- nal – und arbeitet eng mit der EMA zusammen. Das Referat

The division is responsible for all pharmacovigilance aspects of medicinal products for human and veterinary use which fall within the competence of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). The division's work involves the identification, investigation and assessment of risks and the evaluation of the benefit/risk profile of biomedicines. The aim of this monitoring is to identify risks at an early stage in order to initiate proportionate risk minimisation measures –both nationally and EU-wide. In addition to the safety of medicinal products (pharmacovigilance), the division coordinates the approval of clinical trials and is responsible for providing legal advice. Experts from the division represent the PEI on the relevant committees and working parties of european and national level.

SO unit

COORDINATES and ensures the quality of regulatory activities and supports the head of the division in her role as a representative on relevant activities of the European Medicines Agency (EMA). DEVELOPS the first physiologically based toxicokinetic model (PBTK model) for the description of aluminium exposure from aluminium adjuvants. PLANS, initiates and conducts surveillance and pharmacoepidemiological studies to monitor the risk profile of a medicinal product even after it has been authorised.

Pharmacovigilance I unit

ASSESSES and records cases of suspected adverse reactions to vaccines, antibody-containing medicinal products and test and therapy allergens. The unit conducts scientific investigations into the risks of medicinal products, orders risk minimisation measures and coordinates actions to prevent risks. It provides information to national and international competent bodies and works closely with the EMA. The unit assesses reports before and after the

und ist an der Bewertung von Zulassungsanträgen beteiligt. Eine weitere Aufgabe ist die Aufklärung von Arzneimittelfälschungen sowie die Einleitung und Koordination erforderlicher Maßnahmen.

Referat Pharmakovigilanz II

BEWERTET die Sicherheit von Blutprodukten, Blutkomponenten, Gewebe- und Zellpräparaten sowie Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP). Zudem untersucht das Referat Meldungen bei der Anwendung von In-vitro-Diagnostika der Hochrisiko-Klasse D wie HIV-Tests. Es überprüft die Mängel, ordnet Re-Evaluierungsstudien an und berät die Landesbehörden bei erforderlichen Maßnahmen. Das Referat beteiligt sich an der Zulassung oder Genehmigung von Blutprodukten und ATMP und arbeitet unerwünschte Arzneimittelwirkungen wissenschaftlich auf.

Referat Sicherheit veterinärmedizinischer Mittel, Tierschutz

REGISTRIERT und bewertet Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen bei Tierimpfstoffen und immunologischen Tierarzneimitteln. Ziel der Überwachung mittels Signaldetektion und Bewertung von periodischen Sicherheitsberichten ist es, Arzneimittelrisiken zu erkennen, wissenschaftlich zu untersuchen und Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten. Das Referat berät die Fachgebiete in Fragen der Sicherheit von Tierarzneimitteln und arbeitet eng mit der EMA zusammen.

Referat Rechtsangelegenheiten

BERÄT zu Fragestellungen des Arzneimittel-, Tiergesundheits- und Medizinproduktrechts. Das Referat beteiligt sich durch Prüfung und Erarbeitung von Stellungnahmen zu Gesetzesentwürfen und europäischen Rechtsvorschriften aktiv an der Weiterentwicklung der rechtlichen Grundlagen für die Regulation von biomedizinischen und immunologischen Arzneimitteln. Es wirkt beim Erlass von Verwaltungsakten mit – insbesondere bei Maßnahmen der Risikovorsorge und Gefahrenabwehr und betreut Gerichtsverfahren.

Referat Klinische Prüfungen

KOORDINIERT und verwaltet Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen. Das Referat bewertet die Anträge formell und inhaltlich in Zusammenarbeit mit den zulassenden Fachgebieten, berät Antragssteller (Sponsoren) während und nach den Antragsverfahren und bearbeitet die jährlichen Sicherheits- und Ergebnisberichte zu klinischen Studien. Auch die Administration der europäischen Datenbank für klinische Prüfungen EudraCT und der Verfahren der freiwilligen Harmonisierung (VHP) liegt im Referat.

authorisation and is involved in the assessment of national and centralised marketing authorisation applications. A further duty is to investigate counterfeit medicinal products and to initiate and coordinate the necessary measures.

Pharmacovigilance II unit

ASSESSES the safety of blood products, blood components, tissue and cell preparations, and advanced therapy medicinal products (ATMPs). In addition, the unit investigates reports on the use of high-risk class D in vitro diagnostic devices, such as HIV tests. The unit's experts review the deficiencies found, order re-evaluation studies and advise the competent state authorities on the measures required. The unit is involved in marketing authorisation or approval of blood products and ATMPs – and conducts scientific investigations into adverse drug reactions.

Pharmacovigilance of Veterinary Immunological Products and Animal Welfare unit

RECORDS and assesses suspected adverse reactions to animal vaccines and immunological medicinal products for veterinary use. The aim of this monitoring – which is carried out by means of signal detection and the assessment of periodic safety reports – is to identify medicinal product risks, to investigate them scientifically and to initiate measures to minimise the risks. The unit advises the various sections on safety issues relating to veterinary medicinal products and works closely with the EMA.

Legal Affairs unit

ADVISES on legal issues relating to medicinal products, animal health and medical devices. The unit's legal experts are actively involved in the further development of the legal foundations for the regulation of biological and immunological medicinal products by reviewing and authoring opinions on draft laws and European legislation. The unit is involved in the issuing of administrative decisions – in particular with regard to risk and hazard prevention measures and deals with court proceedings.

Clinical Trials unit

COORDINATES and administers applications for the approval of clinical trials. The unit assesses the applications in terms of both form and content in collaboration with the authorising sections – and provides advice to applicants (sponsors) during and after the application process. The unit's experts process the annual reports on the safety and results of clinical trials. They are also responsible for the administration of the European Clinical Trials Database (EudraCT) and the Voluntary Harmonisation Procedure (VHP).

BESONDRE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Brigitte Keller-Stanislawska, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC);
Scientific Advice Working Party (SAWP); Vaccine Working Party (VWP) – EMA

Dr. Dirk Mentzer, Paediatric Committee (PDCO), Chair; Eudravigilance Expert Working Group (EV EWG) – EMA

Prof. Dr. Markus Funk, Committee according to Directive 2004/23/EC; Vigilanz – EC

Dr. Elke Schwedinger, Pharmacovigilance Working Party vet. (PhVWP-V) – EMA

Claudia Ruoff, Cooperation on Legal and Legislative Issues (EMACOLEX) – HMA

Dr. Hartmut Krafft, Working Group on the European Data Base for Clinical Trials (EudraCT) – EMA

Kurz vorgestellt: Grundsatzfragen, Koordination

A brief introduction: Major Policy Issues, Coordination



Dr. Micha Nübling, kommissarischer Leiter der Abteilung
Dr Micha Nübling, acting head of the Major Policy Issues, Coordination division

Von der Koordination interner Vorgänge im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bis hin zur Durchführung internationaler Projekte zur Regulation von Arzneimitteln – die Abteilung ist an vielen Schnittstellen aktiv. Die Expertinnen und Experten vertreten das PEI in relevanten Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der Leitungen der europäischen Arzneimittelbehörden (HMA). Die Koordination der zwei WHO-Kooperationszentren des PEI ist in der Abteilung angesiedelt. Neu hinzugekommene Aufgabe ist es, das PEI als europäisches Referenzlabor (EU-RL) für In-vitro-Diagnostika (IVD) im Sinne der neuen europäischen IVD-Verordnung zu positionieren und die Bewerbung voranzutreiben.

Referat Medizinische Grundsatzfragen

VEREINT übergeordnete Querschnittsaufgaben. Mit der Mitgliedschaft des Referatsleiters im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) liegt ein wichtiger Fokus des Referats auf der Gremienarbeit. Der CHMP bereitet Entscheidungen über die Zulassung von innovativen Arzneimitteln für den europäischen Markt durch seine Stellungnahme vor. Das Innovationsbüro des PEI, ebenfalls im Referat beheimatet, koordiniert in einer frühen Phase der Produktentwicklung regulatorische Beratungsgespräche für akademische Einrichtungen und Start-up-Unternehmen in Deutschland mit den jeweiligen Expertinnen und Experten im PEI. Die Koordination der Forschung am PEI ist eine weitere Säule des Referates; hier spielen Stichworte wie das Postgraduiertenausbildungsprogramm PEP-BIOMED oder externe Förderprogramme eine Rolle.

From the coordination of internal processes at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) to the implementation of international projects for the regulation of medicinal products – the division is active at the interfaces between many disciplines. The division's experts represent the PEI on relevant committees of the European Medicines Agency (EMA) and the Heads of Medicines Agencies (HMA). The coordination of the two WHO Cooperation Centres of the PEI is based in the division. A recent additional task is to position the PEI as a European reference laboratory (EU-RL) for in vitro diagnostic devices (IVDs) in accordance with the new European IVD Regulation and to oversee the respective application.

Medicinal Major Policy Issues unit

COMBINES a number of overarching interdisciplinary duties. As the head of the unit is a member of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency (EMA), committee work is one of the unit's major areas of focus. The CHMP paves the way for decisions on the marketing authorisation of innovative medicinal products for the European market by issuing its expert opinion. The PEI's Innovation Office, which is also based in the unit, arranges regulatory consultations for academic institutions and start-up companies in Germany with the appropriate PEI experts at an early stage of product development. Another pillar of the unit's activities is the coordination of research at the PEI, which includes key elements such as the postgraduate education programme PEP-BIOMED and dealing with external funding programmes.

Referat EU-Kooperation biomedizinische Arzneimittel

KOORDINIERT die Zusammenarbeit im europäischen Umfeld. Das beinhaltet nicht nur die Kommunikation mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und anderen Arzneimittelbehörden in Europa, sondern auch die Abstimmung im PEI zu europäischen Verfahren und Guidelines sowie die Unterstützung von Verttern und Vertreterinnen des PEI in den europäischen Gremien. Das Referat organisiert interne Peer-Reviews, um so die Qualität der Bewertung von neuen Arzneimitteln und die Einhaltung des Vier-Augen-Prinzips durch mehrere Beteiligte abzusichern. Die Vertretung des PEI in dem europäischen Gremium CMDh, das Fragen zu dezentralen Zulassungsverfahren zwischen den Vertretern der Zulassungsbehörden der europäischen Mitgliedstaaten klärt, ist im Referat angesiedelt.

Referat Internationale Koordination, regulatorischer Service

UNTERSTÜTZT in zwei Projekten des Global Health Protection Programme (GHPP) Behörden in Subsahara-Afrika beim Aufbau regulatorischer Expertise für Blutprodukte und für Impfstoffe. Das Referat koordiniert die Kooperationen des PEI mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und anderen internationalen Akteuren. Die Leitung des WHO-Kooperationszentrums (WHO-CC) für die Bewertung und Standardisierung von Impfstoffen ist auch im Referat angesiedelt. Ein weiteres WHO-CC unterstützt die WHO bei der Qualitätssicherung von Blutprodukten und IVD. Eine Gruppe von Assessoren mit breiter Expertise in verschiedenen Produktgruppen ist im Referat angesiedelt. Bei Bedarf sind sie vielseitig einsetzbar, um so flexibel auf neue Herausforderungen reagieren zu können – beispielsweise auf mögliche neue Verfahren durch den Brexit.

EU Co-operation Biomedicinal Products unit

COORDINATES cooperation at the European level. This includes not only communicating with the European Medicines Agency (EMA) and other medicines agencies in Europe, but also aligning the PEI with European procedures and guidelines and providing support for the PEI's representatives on the various European committees. The unit organises internal peer reviews to ensure the quality of the assessments of new medicinal products and adherence to the "dual control" principle by multiple participants. The unit is also responsible for representing the PEI on the European CMDh committee, which clarifies issues relating to decentralised marketing authorisation procedures between the representatives of the European member states' medicines agencies.

International Coordination, Regulatory Service unit

SUPPORTS agencies in sub-Saharan Africa in the establishment of regulatory expertise for blood products and vaccines, organised in two projects under the umbrella of the Global Health Protection Programme (GHPP). The unit coordinates the PEI's cooperation with the World Health Organization (WHO) and other international actors. The management of the WHO Collaborating Center (WHO-CC) for the Standardization and Evaluation of Vaccines is also based within the unit. Another WHO-CC supports WHO in the quality assurance of blood products and IVDs. The unit also includes a group of assessors with wide-ranging expertise in various product groups. If required, they can be deployed in a variety of ways to respond flexibly to new challenges – for example, possible new procedures gained as a result of Brexit.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Jan Müller-Berghaus, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) | Scientific Advice Working Party (SAWP) – EMA
 Dr. Elena Wolff-Holz, Biosimilar Medicinal Products Working Party (BMWP), Chair – EMA
 Dr. Katrin Völler, Coordination Group for Mutual recognition and Decentralised Procedures – human (CMDh) – HMA
 Dr. Heidi Meyer, Head of the WHO-CC for the Standardization and Evaluation of Vaccines | BWP Vaccine Core Group – EMA
 PD. Dr. Micha Nübling, Acting Head of the WHO-CC for Quality Assurance of Blood Products and in vitro Diagnostic Devices

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Global denken *Thinking globally*, Seiten Pages 19–21

Wissenstransfer zum Aufbau regulatorischer Strukturen *Transfer of knowledge for the creation of regulatory structures*, Seiten Pages 50–53

Kurz vorgestellt: Mikrobiologie

A brief introduction: Microbiology



Prof. Isabelle Bekeredjian-Ding, Leiterin der Abteilung Mikrobiologie
Prof. Isabelle Bekeredjian-Ding, head of the Microbiology division

Die Abteilung vereint zentrale wissenschaftliche und regulatorische Schnittstellen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Der mikrobiologische Schwerpunkt umfasst Zulassung, Nutzen-Risiko-Bewertung und Chargenprüfung mikrobiologischer und parasitärer Human-Impfstoffe und von Kombinationsimpfstoffen mit solchen Anteilen. Hinzu kommt die Prüfung der mikrobiologischen Sicherheit von Gewebezubereitungen und Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs) sowie diagnostische Schnellmethoden. Die Abteilung bietet eine umfassende Expertise in Biostatistik sowie mathematischer Modellierung. Ein Inspektorenteam stellt die ordnungsgemäße Herstellung, klinische Prüfung und Überwachung (Vigilanz) von biomedizinischen Arzneimitteln vor Ort sicher. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter engagieren sich in Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) und beraten Antragsteller in nationalen wissenschaftlichen Beratungen des PEI sowie beim *Scientific Advice* der EMA.

Forschung bei der Abteilungsleitung

ERFORSCHT die Immunantwort bei natürlichen Infektionen und bei einer Impfung. Zunehmende Antibiotikaresistenzen machen immunbasierte Therapieansätze gegen nosokomiale Infektionen interessant – sind aber bislang nicht erfolgreich. Ein fachgebietsübergreifendes Team befasst sich mit Ursachen und neuen Lösungsansätzen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von Standards und Methoden, um die mikrobiologische Sicherheitsprüfung von Impfstoffen, Blutprodukten, Gewebezubereitungen und ATMPs kontinuierlich zu verbessern.

Fachgebiet Inspektionen biomedizinische Arzneimittel

KOORDINIERT die Inspektionen im PEI und führt sie in Zusammenarbeit mit Experten aus den jeweiligen Abteilungen durch. Ein Team von Inspektoren leitet und begleitet Inspektionen in

The Microbiology division unites central scientific and regulatory interfaces of the Paul-Ehrlich-Institut (PEI). The microbiological focus includes the marketing authorisation, benefit/risk assessment and batch release testing of microbiological and parasitological human vaccines and the relevant compounds in combination vaccines. An additional focus is the testing of the microbiological safety of tissue preparations and advanced therapy medicinal products (ATMPs) and rapid diagnostic methods. The division has extensive expertise in biostatistics and mathematical modelling. An on-site inspection team ensures lawful manufacturing, clinical testing and surveillance (vigilance) of biomedicines. Staff members are involved in committees of the European Medicines Agency (EMA) and the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) and provide PEI scientific advice or – on a European level – EMA scientific advice.

Head of division's research group

CARRIES OUT research related to the immune response to natural infections and to vaccination. Rising resistance to antibiotics increases the interest in immune-based therapeutic approaches to combating nosocomial infections – but until now they have not been successful. A cross-sectional team is looking into the causes and possible new approaches. The researchers are developing standards and methods for continuously improving the microbiological safety testing of vaccines, blood products, tissue preparations and ATMPs.

Inspection of Biomedicinal Products section

COORDINATES the PEI's inspections and conducts them in collaboration with experts from the various sections. A team of inspectors directs and supports inspections in national and European marketing authorisation procedures, in European certification procedures for plasma master files (PMFs) as well as inspections

nationalen und europäischen Zulassungsverfahren, in europäischen Zertifizierungsverfahren für Plasma Master Files (PMFs) sowie zur Überprüfung von Pharmakovigilanz-Systemen. Vor Ort prüfen sie die Herstellung der Arzneimittel, die Durchführung klinischer Studien, und die Standards für die Arzneimittelsicherheit.

Fachgebiet Mikrobiologische Impfstoffe

BEARBEITET die Zulassung und Chargenprüfung von bakteriellen und Parasitenimpfstoffen, BCG-basierten Immunstimulanten sowie Testantigenen (Tuberkulinen). Das Fachgebiet bewertet Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen und berät Antragsteller. Die Expertinnen und Experten unterstützen wissenschaftlich und regulatorisch die Entwicklung von Impfstoffkandidaten gegen Infektionskrankheiten wie Borreliose, Tuberkulose oder Malaria, aber auch die Weiterentwicklung etablierter Impfstoffe zum Beispiel gegen Pneumo- oder Meningokokken. Ein Schwerpunkt ist die Entwicklung von Methoden für die Chargenprüfung.

Fachgebiet Mikrobiologische Sicherheit

PRÜFEN die Pyrogenfreiheit und Sterilität von Arzneimitteln. Eine zentrale Aufgabe des Fachgebiets ist die Bewertung mikrobieller Sicherheitskonzepte bei Anträgen auf Zulassung oder Genehmigung klinischer Prüfungen von ATMPs und Gewebezubereitungen. Das Fachgebiet testet Arzneimittelchargen auf Pyrogenität und Endotoxine, prüft mikrobiologische Schnellmethoden für Arzneimittel mit kurzer Haltbarkeit und entwickelt bakterielle Standards für die Qualitätsprüfung von Blutprodukten und Gewebetransplantaten. **ERFORSCHT** die Zusammensetzung von Mikrobiom und Phageom in Gewebezubereitungen und die Eigenschaften bakterieller Erreger in Blutprodukten.

Fachgebiet Biostatistik

UNTERSTÜTZT alle Bereiche des PEI mit mathematischer und statistischer Expertise. Die Arbeit umfasst die Beratung von Entwicklern ebenso wie die statistische Bewertung klinischer Studien, von Zulassungsdossiers und Validierungsstudien. **ERFORSCHT** die Modellierung biomedizinischer Systeme in der Infektionsmedizin, die Entwicklung von Methoden für klinische Studiendesigns, kumulative Studien- und Big-Data-Analysen.

BESONDRE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

- Prof. Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding, Vaccines Working Party (VWP) – EMA | Leitung AK Blut, Untergruppe blutassoziierte Infektionserreger Scientific Committee, Chair, Innovative Medicines Initiative (IMI)
- Dr. Sabine Heinz-Stempel, GMP/GDP; Dr. Eva-Maria Jahn, GCP; Dr. Joachim Oswald PhV, Inspectors Working Groups – EMA
- Dr. Volker Öppling, Expert Group 15 (Sera and vaccines) European Pharmacopoeia – EDQM
- Dr. Hildegard Pfeifer, Vaccine Core Group (BWP) – EMA
- Dr. Oleg Krut, Monocyt-Aktivierungstest (MAT) Task Force, Chair – ECA
- Dr. Ingo Spreitzer, Chair, Bacterial endotoxins test (BET) Working Party, European Pharmacopoeia – EDQM
- Dr. Peter Volkers, PD Dr. Benjamin Hofner, Biostatistics Working Party (BSWP) – EMA

SIEHE AUCH / SEE ALSO

- Adaptive Studienkonzepte für innovative Krebstherapien *Adaptive study designs for innovative cancer therapies*, Seiten Pages 58-59
- Drei in einem: Multiplex-Test etabliert *Three in one: multiplex test established*, Seiten Pages 72-73

for auditing pharmacovigilance systems. They carry out site visits to perform checks on the manufacturing of medicinal products, the execution of clinical trials and compliance with pharmacovigilance standards.

Microbiological Vaccines section

HANDLES the marketing authorisation and official batch testing of bacterial and parasitic vaccines, BCG-based immune stimulants and test antigens (tuberculins). The section assesses applications for the approval of clinical trials, and provides scientific advice to applicants. The section's experts provide scientific and regulatory support for the development of candidate vaccines against infectious diseases such as Lyme disease, tuberculosis or malaria, as well as further development of established vaccines, e.g. against pneumococci or meningococci. The section also focuses on the development of methods for the batch testing of vaccines.

Microbiological Safety section

TESTS for absence of pyrogens and sterility of medicinal products. One of the section's central duties is to assess microbial safety concepts in applications for the marketing authorisation or approval of clinical trials of ATMPs and tissue preparations. The section controls batches for pyrogenicity and endotoxins, tests rapid microbiological methods for medicinal products with a short shelf life, and develops bacterial standards for microbiological quality testing of blood products and tissue transplants. The section contributes its scientific and regulatory expertise to the PEI's national and European advice procedures. **INVESTIGATES** the composition of the microbiome and phageome in tissue preparations and the properties of bacterial pathogens in blood products.

Biostatistics section

SUPPORTS all areas of the PEI with mathematical and statistical expertise. Its diversified work includes the provision of advice to developers, the statistical assessment of clinical trials, marketing authorisation dossiers and validation studies in batch testing. **INVESTIGATES** the modelling of biomedical systems in infection medicine, the development of methods for new clinical trial designs, and cumulative study and big data analyses.

Kurz vorgestellt: Virologie

A brief introduction: Virology



Prof. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie
Prof. Eberhard Hildt, head of the Virology division

Die Abteilung Virologie bearbeitet unter anderem folgende Aufgaben: Forschung zur Pathogenese und Prävention von Viruskrankheiten, Zulassung und Chargenprüfung von Virusimpfstoffen, Genehmigung klinischer Studien zu viralen Impfstoffen, Bewertung virusdiagnostischer Verfahren, Beurteilung von Virusinaktivierungsverfahren sowie der Virussicherheit bei biomedizinischen Arzneimitteln und die Charakterisierung neuer viraler Erreger. Expertinnen und Experten der Abteilung beraten Antragsteller zu klinischen Prüfungen sowie zu wissenschaftlichen und regulatorischen Fragestellungen im Bereich der Virologie. Sie vertreten das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Forschung beim Abteilungsleiter

ERFORSCHT Pathogenese und Replikationszyklen von Hepatitis B-, Hepatitis C- und Hepatitis E-Viren sowie von ZIKA-Viren. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickeln neue Impfstoffplattformen und führen gemeinsam mit den regulatorischen Fachgebieten der Abteilung prüfbegleitende Forschungsprojekte durch.

Fachgebiet Virale Impfstoffe

BETREUT den gesamten Zulassungszzyklus und die Chargenprüfung viraler Human-Impfstoffe, beispielsweise die Influenza-Impfstoffe, die jährlich an die zirkulierenden Virus-Subtypen angepasst werden müssen. Das Fachgebiet bearbeitet auch die Zulassung und experimentelle Prüfung von innovativen Impfstoffen, aktuell Impfstoffe gegen Ebola. Es übernimmt wesentliche Aufgaben des

The Virology division's duties include conducting research into the pathogenesis and prevention of viral diseases, the marketing authorisation and batch control of viral vaccines, the approval of clinical trials of viral vaccines, the evaluation of diagnostic methods for viruses, the assessment of virus inactivation methods and viral safety in biomedicines, and the characterisation of new viral pathogens. Experts from the division provide advice to applicants on clinical trials and on scientific and regulatory issues in the field of virology. They represent the PEI on the committees of the European Medicines Agency (EMA), the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) and the World Health Organization (WHO).

Head of division's research group

CARRIES OUT research into the pathogenesis and replication cycles of hepatitis B, hepatitis C and hepatitis E viruses and of ZIKA viruses. The scientists develop new vaccine platforms and, together with the division's regulatory sections, conduct testing-related research projects.

Viral Vaccines section

OVERSEES the whole marketing authorisation cycle and batch control of viral human vaccines, e.g. influenza vaccines which need to be adapted annually to the circulating virus subtypes. The section also deals with the marketing authorisation and experimental testing of innovative vaccines, currently vaccines against Ebola. It is responsible for certain key tasks of the WHO Collaborating Centre for the Standardization and Evaluation of Vaccines at the PEI and, in particular, conducts research into the characterisation of influenza vaccines.

WHO-Kooperationszentrums zur Standardisierung und Bewertung von Impfstoffen am PEI und forscht insbesondere zur Charakterisierung von Influenza-Impfstoffen.

Fachgebiet AIDS, Neue und neuartige Erreger

BEARBEITET die Genehmigung klinischer Prüfungen von HIV-Impfstoffen. In eigenen experimentellen Arbeiten charakterisiert das Fachgebiet neuartige und neu auftretende virale Erreger.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchen die Evolution von HIV unter anti-retroviraler Therapie und entwickeln neue Therapiekonzepte und Tiermodelle für die Impfstofftestung gegen AIDS.

Fachgebiet Virussicherheit

TESTET und bewertet Verfahren zur Abtrennung oder Inaktivierung von Viren und Prionen bei der Herstellung von biomedizinischen Arzneimitteln. Das Fachgebiet erstellt zahlreiche Referenzmaterialien wie einen ZIKA- oder aktuell den Hepatitis E-Standard und forscht zur Standardisierung von Testverfahren, Auswahl von dafür benötigten Modellviren sowie zur Entwicklung neuartiger, verbesserter Nachweissysteme und Inaktivierungsmethoden.

Fachgebiet Molekulare Virologie

BEWERTET molekularbiologische Nachweisverfahren für Viren, basierend auf der Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT), hinsichtlich ihrer Leistungsparameter und testet biomedizinische Arzneimittel auf virale Kontaminationen. Darüber hinaus erstellt das Fachgebiet Referenzmaterialien zur Überprüfung und Harmonisierung dieser Testsysteme – aktuell für das West-Nil-Virus. In seiner Forschung untersucht das Fachgebiet mittels NAT die Verbreitung wichtiger Infektionserreger und das Auftreten neuer Viren, die einen Einfluss auf die Blutsicherheit haben.

AIDS, New and Emerging Pathogens section

HANDES the approval of clinical trials of HIV vaccines. In its own experimental work, the section characterises novel and emerging infectious diseases. Its scientists are investigating the evolution of HIV during anti-retroviral therapy and are developing new therapy concepts and animal models for the testing of vaccines against AIDS.

Viral Safety section

TESTS and evaluates methods for the removal or inactivation of viruses and prions in the manufacture of biomedicines. The section creates a large number of reference materials, such as a standard for ZIKA or, currently, for hepatitis E, and conducts research into the standardisation of test methods, the selection of the necessary model viruses and the development of novel, improved detection systems and inactivation methods.

Molecular Virology section

ASSESSES molecular biological detection methods for viruses, based on the nucleic acid amplification technique (NAT), with regard to their performance parameters and tests biomedicines for viral contamination. In addition, the section creates reference materials for checking and harmonising these test systems – at present for the West Nile virus. In its research, the section uses NAT to investigate the spread of significant infectious agents and the emergence of new viruses that have an effect on blood safety.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Johannes Blümel, Biologics Working Party (BWP) – EMA

Dr. Michael Chudy, Advisory Group Blood-Proficiency Testing Scheme (B-PTS) – EDQM

Prof. Eberhard Hildt, Expertenbeirat Influenza – RKI

Dr. Evelyne Kretzschmar, Ad hoc Influenza Working Group, CHMP/BWP – EMA

Dr. Evelyne Kretzschmar, Dr. Heide Muckenfuß (Veterinary Sera and Vaccines) European Pharmacopoeia – EDQM

Prof. Dr. Barbara Schnierle, Working Group on Biological Standards and Assays – CEPI

Dr. Yuansheng Sun, Paediatric Committee (PDCO) – EMA

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Das Hepatitis-C-Virus – Sauerstoffradikale und Autophagie *The hepatitis C virus – oxygen radicals and autophagy*, Seiten Pages 32–33

Ein gutes Team: Zulassung und Prüfung, *A good team: marketing authorisation and testing*, Seiten Pages 68–69

Kurz vorgestellt: Immunologie

A brief introduction: Immunology



Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie
Prof. Ger van Zandbergen, head of the Immunology division

Zulassung von Antikörpern, Antisera und therapeutischen Impfstoffen (Tumorimpfstoffen), die Prüfung von Chargen biomedizinischer und biotechnologischer Arzneimittel – die Abteilung Immunologie betreut regulatorisch den gesamten Lifecycle dieser Arzneimittel. Die Expertinnen und Experten sind national bei wissenschaftlichen Beratungen des PEI sowie beim Scientific Advice der EMA gefragt – und sind in einer Vielzahl europäischer Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) vertreten. Eine Forschungsgruppe untersucht die zelluläre und molekulare Immunbiologie sowie die immunologische Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel. Als wissenschaftliche Serviceleistung für die experimentelle Forschung im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) betreibt die Abteilung mehrere Infrastruktur-Plattformen: Durchflusszytometrie, Licht- und Elektronenmikroskopie, Maushaus und Medienküche.

Forschung beim Abteilungsleiter

FOKUSSIERT sich auf Strategien humanpathogener Erreger, die der Immunkontrolle entgehen, wie die eukaryotischen Parasiten *Leishmania major* und das Bakterium *Chlamydia trachomatis*. Wie gelingt es den Erregern, primäre Zellen des angeborenen menschlichen Immunsystems zu infizieren, sich zu vermehren – und dabei der Vernichtung zu entkommen? In einem weiteren Projekt vergleichen die Forschenden bewährte und neue Wirkverstärker (Adjuvanzien) von Impfstoffen in einem Immunzellen-basierten Modell auf ihre immunmodulatorischen Eigenschaften.

Fachgebiet Produktprüfung immunologischer Arzneimittel

FÜHRT chemische, biochemische und physiko-chemische Analysen sowie Wirksamkeits- und Reinheitsprüfung von biomedizinischen

From the marketing authorisation of antibodies, antisera and therapeutic vaccines (tumour vaccines) to the testing of batches of biological and biotechnological medicinal products – the Immunology division oversees the entire lifecycle of these medicinal products. Its experts are in great demand on a national level with PEI scientific advice or on a European level with EMA scientific advice – and are represented on a large number of European committees of the European Medicines Agency (EMA) and the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). A research group in the division investigates cellular and molecular immunobiology and the immunological safety of biomedicines. The division operates several infrastructure platforms as a scientific support for experimental research at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI): flow cytometry, light and electron microscopy, the mouse facility and the media kitchen.

Head of division's research group

FOCUSSES on the strategies of human pathogens to evade immune control, such as the eukaryotic parasite *Leishmania major* and the bacterium *Chlamydia trachomatis*. How do these pathogens manage to infect primary cells of the innate human immune system and multiply – and avoid being destroyed by the immune system? In another project, researchers are comparing the immunomodulatory properties of both proven and new vaccine adjuvants using an immune cell-based model.

Product Testing of Immunological Biomedicines section

CARRIES OUT chemical, biochemical and physico-chemical analyses as well as efficacy and purity testing of biomedicines in the laboratory. The section tests batches of antibody-containing medicinal products – in 2018 it released 2,370 batches. The section's experts develop new test methods, improve existing ones and

Arzneimitteln im Labor durch. Das Fachgebiet prüft die Chargen antikörperhaltiger Arzneimittel – 2.370 Chargen gab es 2018 frei. Die Expertinnen und Experten entwickeln neue Prüfmethoden, verbessern bestehende und forschen prüfungsbegleitend. Weitere Aufgaben sind Ringversuche, Post-Marketing-Surveillance-Studien sowie die Testung zentral zugelassener Arzneimittel (CAP).

Fachgebiet mono- und polyklonale Antikörper

BEARBEITET regulatorische Verfahren von Antikörper enthaltenden Arzneimittel wie Immunglobulinen, poly- und monoklonalen Antikörpern und Antidots. Das Fachgebiet bewertet diese Arzneimittel im Rahmen nationaler und europäischer Zulassungsverfahren, genehmigt Anträge auf klinische Prüfung und berät Antragsteller. Zahlreiche monoklonale Antikörper (mAk) drängen in die Zulassung, an einem Drittel aller Zulassungsverfahren für mAk ist das Fachgebiet als Berichterstatter für die EMA beteiligt.

266 Anträge zur Genehmigung klinischer Prüfungen im Jahr 2018 für Arzneimittel mit immer neuen Zielmolekülen zeigen: Das Potenzial dieser Produktklasse ist noch nicht ausgereizt.

Fachgebiet Morphologie

BÜNDELT die Serviceaufgaben der Abteilung. Dazu gehören die Plattform für fortgeschrittene Licht- und Elektronenmikroskopie, die Herstellung von Lösungen und bakteriologischen Nährböden für das PEI sowie die Betreuung des Maushauses. Das Fachgebiet erforscht Mechanismen des adaptiven Immunsystems, insbesondere der Homöostase der T-Lymphozyten.

Fachgebiet Therapeutische Impfstoffe

BEWERTET therapeutische Impfstoffe und zellbasierte Arzneimittel bei zentralen europäischen Zulassungsverfahren, oftmals als Berichterstatter. Die Expertinnen und Experten prüfen Unterlagen zur Genehmigung klinischer Prüfungen und begleiten als Sachverständige Inspektionen der Landesbehörden. Das Fachgebiet verantwortet das Management der Durchflusszytometer-Plattform.

BESONDRE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Prof. Ger van Zandbergen, LOEWE Centre DRUID, Steering Committee Member
 Prof. Dr. Zoe Waibler, Dr. Lilja Miller, MAB testing Working Group – EDQM
 Dr. Wolf Holtkamp, MAB Working Group – EDQM
 Dr. Nicole Keil, CAP working Group – EDQM
 Dr. Jacqueline Kerr, Blood Products Working Party (BPWP), Chair – EMA
 Dr. Gabriele Reichmann, Safety Working Party (SWP) – EMA
 Dr. Jörg Engelbergs, Pharmacogenomics Working Party (PGWP) – EMA
 Dr. Daniela Karra, European Pharmacopoeia: Working Group Monoclonal Antibodies (MAB) – EDQM
 Dr. Thomas Hinz, Working party on raw materials for the production of cellular and gene transfer products (RCG) – EDQM

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Produktprüfung auf höchstem Niveau *Product testing at the highest level*, Seite Page 21
 Apotheker fälscht Krebsarzneimittel: PEI-Untersuchungen bestätigen Betrug
Pharmacist adulterates cancer drugs: PEI investigations confirm fraud, Seiten Pages 56-57

conduct testing-related research. The section's duties also include collaborative ring trials, post-marketing surveillance studies and the testing of Centrally Authorised Products (CAP).

Monoclonal and Polyclonal Antibodies section

HANDES regulatory procedures for antibody-containing medicinal products, such as immunoglobulins, polyclonal and monoclonal antibodies and antidotes. The section assesses these medicinal products in the context of national and European marketing authorisation procedures, reviews and approves applications for clinical trials and advises applicants. A large number of monoclonal antibodies (mAbs) are reaching the marketing authorisation stage, and the section acts as rapporteur or co-rapporteur for the EMA in one third of all marketing authorisation procedures. In 2018, there were 266 applications for the approval of clinical trials for medicinal products with new target molecules, demonstrating that the potential of this product class is far from being exhausted.

Morphology section

COMBINES the division's various service duties. These include the advanced light and electron microscopy platform, the production of solutions and bacteriological media for the PEI and the operation of the mouse facility. The section's research focuses on mechanisms of the adaptive immune system, in particular the homeostasis of T lymphocytes.

Therapeutic Vaccines section

ASSESSES therapeutic vaccines and cell-based medicinal products during centralised European marketing authorisation procedures, in many cases as rapporteur or co-rapporteur. The section's experts review documents for the approval of clinical trials and participate in inspections by state authorities. The section is also responsible for managing the flow cytometry platform.

Kurz vorgestellt: Veterinärmedizin

A brief introduction: Veterinary Medicine



Dr. Esther Werner, kommissarische Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin
Dr Esther Werner, acting head of the Veterinary Medicine division

Bewertung innovativer Produkte und Therapien, wissenschaftliche Beratung, Zulassung und Prüfung, Genehmigung von Feldversuchen – die Abteilung Veterinärmedizin begleitet alle regulatorischen Vorgänge von immunologischen Tierarzneimitteln für Haus- und Heimtiere, landwirtschaftliche Nutztiere und Fische. Vorlauf- und produktbegleitende Forschung komplementiert die regulatorischen Aufgaben durch die Entwicklung von neuen prophylaktischen und therapeutischen Ansätzen gegen zoonotische oder ökonomisch relevante Erkrankungen und von innovativen Konzepten für die experimentelle Produktprüfung. Expertinnen und Experten vertreten aktiv die Veterinärmedizin des PEI in verschiedenen europäischen Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der Leitungen der europäischen Arzneimittelbehörden (HMA) und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) sowie in nationalen Gremien. Auch die Zentrale Tierhaltung des PEI ist Teil der Abteilung.

Forschung bei der Abteilungsleitung

UNTERSUCHT die Virus-Wirts-Wechselwirkungen in Tier-(Surrogat-)Modellen, die Rückschlüsse auch auf den Krankheitsverlauf im Menschen erlauben. Ein Fokus liegt dabei auf der Charakterisierung der Mechanismen der RNA-Virus-Biologie und -Pathogenese. Dazu werden genetische Veränderungen der Erreger, sowie die daraus resultierenden Auswirkungen auf den viralen Lebenszyklus, die Pathogenese und die Immunantworten untersucht, um neue prophylaktische und therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Assessment of innovative products and therapies, scientific advice, marketing authorisation and testing, approval of field trials – the Veterinary Medicine division oversees all the regulatory procedures for immunological veterinary medicinal products for pets and domestic animals, farm animals and fish. These regulatory duties are complemented by preliminary and product-related research aimed at the development of new prophylactic and therapeutic approaches for combating zoonoses or economically relevant diseases and innovative concepts for experimental product testing. Experts actively represent the PEI's Veterinary Medicine division on various committees of the European Medicines Agency (EMA), the Heads of Medicines Agencies (HMA) and the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), as well as on national committees. The PEI's Animal Facilities section is also part of the division.

Head of division's research group

INVESTIGATES virus-host interactions in animal (surrogate) models, which also provide insights into the course of a disease in humans. One particular area of focus is the characterisation of the mechanisms of RNA virus biology and pathogenesis. To this end, genetic changes in the pathogens and the resulting effects on the viral life cycle, pathogenesis and immune responses are investigated in order to develop new prophylactic and therapeutic approaches.

Fachgebiet Bewertung immunologischer Tierarzneimittel

BEARBEITET und koordiniert die Zulassung von immunologischen Tierarzneimitteln, bewertet die vorgelegten Daten zur Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit und genehmigt wissenschaftliche Studien zur klinischen Prüfung (Feldversuche). Das Fachgebiet betreut über 410 zugelassene Produkte während ihres gesamten Lebenszyklus und bearbeitete 2017/18 unter anderem mehr als 400 Folgeverfahren und Änderungsanzeigen. Daneben beteiligt sich das Fachgebiet aktiv an der Erarbeitung von Leitlinien für immunologische Tierarzneimittel und berät zu regulatorischen und wissenschaftlichen Fragestellungen.

Fachgebiet Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel

PRÜFT die Chargen immunologischer Tierarzneimittel – 2017/18 waren es insgesamt 4.894 Chargen, davon 1.477 nach experimenteller Prüfung. Das Fachgebiet ist damit führend im Veterinärprüfbereich in Europa und garantiert damit gleichbleibende Qualität und Wirksamkeit.

FORSCHT zum Ersatz von Tierversuchen, zur Verbesserung von Prüfmethoden und untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit moderner viraler Vektorsysteme zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten und Krebserkrankungen.

Fachgebiet Zentrale Tierhaltung

ZÜCHTET, beschafft und hält die Tiere, die am PEI für die experimentelle Chargenprüfung und andere Versuche benötigt werden, stellt deren tierärztliche Betreuung sicher und berät bei Fragen zu Tierversuchen.

ERFORSCHT Strategien für die Genmodifikation von Blutzustammzellen sowie von pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Blutzellen. Dabei interessiert sich die Forschungsgruppe für Stammzell-Selbsterneuerung und Differenzierung und für die Herstellung von Blutzellen mit verbesserter Funktion zur therapeutischen Anwendung.

Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use section

PROCESSES and coordinates the marketing authorisation of immunological veterinary medicinal products, assesses the data provided on quality, safety and efficacy, and approves scientific studies for clinical testing (field trials). The section oversees more than 410 authorised products throughout their lifecycle, and in 2017/18 handled over 400 subsequent procedures and notifications of variation. In addition, the section plays an active role in drawing up guidelines for immunological veterinary medicinal products and advises on regulatory and scientific issues.

Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use section

TESTS batches of immunological medicinal products for veterinary use – in 2017/18 there were 4,894 batches in total, of which 1,477 were tested experimentally. This means that the section is Europe's leading authority in veterinary testing – and can guarantee consistent quality and efficacy.

INVESTIGATES the replacement of animal testing and the improvement of test methods, and investigates the safety and efficacy of modern viral vector systems for combating infectious diseases and cancers.

Animal Facilities section

BREEDS, procures and looks after the animals needed at the PEI for experimental batch testing and other experiments, ensures their veterinary care and advises on issues relating to animal testing.

INVESTIGATES strategies for the genetic modification of blood stem cells and blood cells derived from pluripotent stem cells. The group is interested in stem cell self-renewal and differentiation and in the manufacture of blood cells with improved function for therapeutic application.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Esther Werner: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) – EMA

Dr. Esther Werner, Dr. Birgit Kegel: Immunological Working Party (IWP) – EMA

Dr. Babett Kobe, Dr. Rolf Beckmann: Ständige Impfstoffkommission Veterinär (StIko Vet)

Dr. Heike Gyra, Dr. Dagmar Sommer: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Veterinary (CMDv) – HMA

Dr. Ingun Lemke, Dr. Beate Krämer: Expert Group 15 V (Veterinary Sera and Vaccines), European Pharmacopoeia – EDQM

Dr. Yasemin Süzer: Tierschutzbeauftragte des PEI

Dr. Michael Mühlebach: Veterinary Batch Release Network (VBRN), Advisory Group – EDQM.

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Linientreue Vektoren für gezielte Genexpression in Blutplättchen

Lineage-specific vectors for targeted gene expression in blood platelets, Seiten Pages 34–35

Auf dem Weg zu Universal-Grippeimpfstoffen? Towards universal flu vaccines? Seiten Pages 36–37

Innovationen in der Veterinärmedizin *Innovations in veterinary medicine*, Seiten Pages 70–71

Kurz vorgestellt: Allergologie

A brief introduction: Allergology



Prof. Dr. med. Vera Mahler, Leiterin der Abteilung Allergologie
Prof. Vera Mahler, head of the Allergology division

BEWERTUNG neuer Therapien, wissenschaftliche Beratung, Zulassung und Produktprüfung sowie Vorlauf- und produktbegleitende Forschung und die Entwicklung von Standards – die Abteilung Allergologie begleitet alle Schritte der Arzneimittel für spezifische Immuntherapie und In-vivo-Diagnostik. Gemäß der Therapieallergene-Verordnung (TAV) sind Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Abteilung maßgeblich beteiligt an der Überführung von Therapieallergenen gegen häufige Allergien in die Zulassung – mit nachgewiesener Qualität und Wirksamkeit. Im dreijährigen Rhythmus organisiert die Abteilung das Internationale Paul-Ehrlich-Seminar (IPES), einen Thinktank für alle relevanten Akteure der Allergologie.

Die Expertinnen und Experten vertreten das PEI in europäischen Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), der Leitungen der europäischen Arzneimittelbehörden (HMA), des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie in relevanten nationalen Arbeitsgruppen. Eine europäische CMDh-Arbeitsgruppe unter Leitung des PEI (Vorsitz: Prof. Stefan Vieths) schafft Grundlagen für die europaweit harmonisierte Herangehensweise an Zulassung und Prüfung von Allergenprodukten.

Forschungsgruppe bei der Abteilungsleiterin

UNTERSUCHT (Ko-)Faktoren der Interaktion von Allergenen und Organismus, die zu einer allergischen Erkrankung führen. Dieses Verständnis ist Grundlage für eine bessere Diagnose und Therapie. Die Proteomics-Plattform ermöglicht die Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen wie Allergenen. So kann die komplette Zusammensetzung von Allergenprodukten bestimmt

Assessment of new therapies, scientific advice, marketing authorisation, product testing, preparatory and product-related research and the development of standards – the Allergology division oversees all aspects of medicinal products for specific immunotherapy and in vivo diagnostics. In accordance with the Therapy Allergen Ordinance (TAO), the division's scientists play a decisive role in guiding therapy allergens for common allergies towards marketing authorisation – with proven quality and efficacy. Every three years, the division organises the International Paul Ehrlich Seminar (IPES), a think tank for all key players in the field of allergology.

Experts represent the PEI on committees of the European Medicines Agency (EMA), the Heads of Medicine Agencies (HMA), the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), the World Health Organisation (WHO) and on relevant national working parties. A European CMDh working party under the lead of the PEI is creating the foundations for a harmonised approach to the marketing authorisation and assessment of allergen products throughout Europe.

Head of division's research group

INVESTIGATES (co-)factors within the interaction of allergens and organism that lead to allergic disease. This understanding forms the basis for a better diagnosis and therapy. The proteomics platform makes it possible to identify and quantify proteins such as allergens. This allows for the analysis of the complete composition of allergen products, as well as for the detection of contaminations and counterfeiting.

werden, aber auch Kontaminationen und Fälschungen können erkannt werden.

Fachgebiet Chargeprüfung und Allergenanalytik

PRÜFT die Chargen von Test- und Therapieallergenen – 2017/18 waren es 2.642 Chargen, 66 davon gab das Fachgebiet nicht frei. Die Chargeprüfung von Allergen-Produkten ist einzigartig in Europa – und garantiert gleichbleibende Qualität und Wirksamkeit für Patientinnen und Patienten.

Fachgebiet Test- und Therapieallergene

BEARBEITET und koordiniert die Zulassung von Test- und Therapieallergenen, betreut 650 zugelassene Arzneimittel während ihres gesamten Lebenszyklus und bearbeitete 2017/18 unter anderem 363 Folgeverfahren und Änderungsanzeigen.

Fachgebiet Klinische Allergologie

PRÜFT und genehmigt alle klinischen Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der Test- und Therapieallergene an Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden müssen, und bewertet die präklinischen Daten und alle Berichte zu klinischen Studien, die im Rahmen von Zulassungsanträgen und Änderungsanzeigen zu den bereits zugelassenen Arzneimitteln eingereicht werden.

Fachgebiet Rekombinante Allergentherapeutika

BEWERTET die Qualität biotechnologisch oder chemisch-synthetisch hergestellter innovativer Allergenprodukte, die bei Herstellern in der Entwicklung sind. Erforscht, ob man bisher gebräuchliche Extrakte aus natürlichen Allergenquellen wie Pollen durch rekombinant hergestellte Allergene ersetzen kann. Das grundlegende Wissen um die einzelnen Allergene schafft zusätzlich Voraussetzungen für eine verbesserte Produktprüfung und -bewertung.

Batch Control and Allergen Analytics section

EXAMINES batches of test and therapy allergens. In 2017/18 2,642 batches were tested, of which 66 were not released by the section. This batch release testing of allergen products is unique in Europe – and guarantees consistent quality and efficacy for patients.

Test and Therapy Allergens section

HANDLES and coordinates the marketing authorisation of test and therapy allergens, oversees 650 authorised medicinal products throughout their lifecycle, and in 2017/18, among other things, handled 363 post-marketing procedures and variation applications.

Clinical Allergology section

ASSESSES and approves all clinical trials where the efficacy and safety of test and therapeutic allergens in patients must be demonstrated. The section evaluates the preclinical data and all clinical trial reports submitted as part of applications for marketing authorisations and notifications of changes to medicinal products that have already been authorised.

Recombinant Allergen Therapeutics section

ASSESSES the quality of biotechnologically or chemically synthesised innovative allergen products that are being developed by manufacturers. Examines whether commonly used extracts from natural allergen sources such as pollen can be replaced by manufactured recombinant allergens. The fundamental knowledge of individual allergens also creates the necessary preconditions for improved product testing and evaluation.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Prof. Vera Mahler, ICD-11 Revision steering Group – Executive group (Dermatology section) – WHO

Dr. Detlef Bartel, Pharmacopoeia Commission, member of the German delegation I

General OMCL Network (GEON) Advisory Group – EDQM

Dr. Andreas Bonertz, Rheumatology/Immunology Working Party (RIWP) – EMA I

CMDh Drafting Group on harmonisation of the regulatory approaches for allergens – HMA

Dr. Susanne Kaul, Respiratory Drafting Group (RDG), Observer I Drafting group on Guideline on veterinary allergens – EMA

PD Dr. Thomas Holzhauser, IUIS – Allergen Nomenclature Sub-committee – WHO I AG Lebensmitteltechnologie- und Sicherheit der Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln, ständiger Gast – DFG I

AG Wirkungsbezogene Analytik – BVL

Dr. Frank Schuler, Working Party Allergens (ALG) – EDQM

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Experten in allen Aspekten der Allergologie *An expert in all aspects of allergology*, Seiten Pages 16-18

IPES: Thinktank der Allergologie *IPES: Allergology think tank*, Seite Pages 48-49

Therapieallergene-Verordnung trägt Früchte *Therapy Allergen Ordinance bears fruit*, Seiten Pages 60-61

Kurz vorgestellt: Medizinische Biotechnologie

A brief introduction: Medical Biotechnology



PD Dr. Zoltán Ivics, Leiter der Abteilung Medizinische Biotechnologie
Dr Zoltán Ivics, head of the Medical Biotechnology division

Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) wie Gentherapie, somatische Zelltherapeutika, Tissue Engineered Products (TEPs), aber auch onkolytische Viren und humane Gewebezubereitungen (GWZ) begleitet die Abteilung von der Genehmigung klinischer Prüfungen, Inspektionen bis hin zur Zulassung oder Genehmigung des Arzneimittels. Ein Schwerpunkt ist die wissenschaftliche und regulatorische Beratung von Unternehmen, Forschungsgruppen, Gewebeeinrichtungen, Landesbehörden und Politik – denn Arzneimittel für ATMP erfordern oftmals angepasste Lösungen. In relevanten Gremien und Arbeitsgruppen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind Expertinnen und Experten der Abteilung vertreten und gestalten die Regulation der ATMPs entscheidend mit. Sie erstellen und kommentieren regulatorische Leitfäden für deren Entwicklung und Prüfung. Die Forschung entwickelt Konzepte für die Entwicklung und Prüfung von ATMPs, die für deren Wirksamkeit, aber auch für die Sicherheit relevant sind.

Forschung beim Abteilungsleiter

ERFORSCHT biologische und biotechnologische Grundlagen der Entwicklung von ATMPs. Eine besondere Herausforderung für Entwickler und Regulatoren sind Nebenwirkungen, die den erfolgreichen Einsatz in der klinischen Praxis behindern können. Die Forschenden evaluieren verschiedene Ansätze in therapeutisch relevanten Zelltypen wie humanen T-Zellen und in adäquaten Tiermodellen. Ziel ist die erfolgreiche Überführung (Translation) von Gentherapien in die Klinik.

The division oversees advanced therapy medicinal products (ATMPs) such as gene therapies, somatic cell therapeutics, tissue-engineered products (TEPs), but also oncolytic viruses and human tissue preparations, from the approval of clinical trials, to inspections through to the marketing authorisation or approval of the medicinal product. One additional area of focus is offering scientific and regulatory advice to companies, research groups, tissue establishments, state authorities and the world of politics – because ATMPs often demand customised solutions. Experts from the division are represented on the relevant committees and working parties of the European Medicines Agency (EMA), the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) and the World Health Organization (WHO), and help shape the regulation of ATMPs. They draw up and comment on regulatory guidelines for their development and testing. The division's research work develops concepts in the development and testing of ATMPs that are relevant to their efficacy and safety.

Head of division's research group

CARRIES OUT research into the basic biological and biotechnological principles underlying the development of ATMPs. Adverse reactions, which can hinder the successful use of ATMPs in clinical practice, represent a particular challenge for developers and regulators. The researchers evaluate different approaches in therapeutically relevant cell types such as human T cells and in appropriate animal models. The goal is the successful translation of gene therapies into clinical practice.

Fachgebiet Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen

KOORDINIERT die regulatorischen Arbeiten der Abteilung und bewertet insbesondere alle klinischen Aspekte, aber auch Qualität und nicht-klinische Prüfung von ATMPs und GWZ. Zu den Aufgaben gehört ebenfalls die Bearbeitung regulatorischer Grundsatzfragen, Unterstützung der Leitung sowie die Politikberatung.

Fachgebiet Nicht-virale Gentransfer-Arzneimittel

BEWERTET die Unterlagen zur Qualität und nicht-klinischen Prüfung sowie zum Environmental Risk Assessment (ERA) von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen von Gentherapeutika. Das Fachgebiet berät in wissenschaftlichen Beratungen zu diesen Aspekten. Prüfungsbegleitend erforscht das Fachgebiet die Sicherheit und Effizienz von Gentransfersystemen.

Fachgebiet Tissue-Engineering, Somatische Zelltherapeutika

BEWERTET Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen und zentrale europäische Zulassungsverfahren für humane somatische Zelltherapeutika und Tissue-Engineering-Arzneimittel. Das Fachgebiet berät in wissenschaftlichen Beratungen zur Qualität und nicht-klinischen Prüfung dieser Arzneimittel. FORSCHT zur Sicherheit und Wirksamkeit von zellbasierten Arzneimitteln – insbesondere zur Differenzierung von humanen Stammzellen.

Fachgebiet Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika

BEWERTET Genehmigungs- und Zulassungsanträge für avitale und vitale humane GWZ sowie xenogene Arzneimittel. Das Fachgebiet erfasst und bewertet die jährlichen Meldungen von mehr als 1.400 Gewebeeinrichtungen nach dem Transplantationsgesetz (TPG) sowie von Präimplantationsdiagnostik (PID)-Zentren. FORSCHT zu Infektionsrisiken der Xenotransplantation – der Transplantation von Tierorganen auf Menschen.

Fachgebiet Virale Gentransfer-Arzneimittel

FORSCHT zur CAR-T-Zelltherapie. Im Fokus stehen Untersuchungen zum viralen Gentransfer, aber auch die Etablierung und Standardisierung von Tiermodellen, um CAR-T-Zell-assoziierte Nebenwirkungen vorhersagen und die Pathomechanismen verstehen zu können. Das Fachgebiet unterstützt die regulatorischen Aufgaben der Abteilung im Bereich Gentherapie.

Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations section

COORDINATES the division's regulatory work and in particular assesses all clinical aspects, but also the quality and non-clinical testing of ATMPs and tissue preparations. The section's duties also include handling major regulatory issues, supporting management and providing policy advice.

Non-viral Gene Transfer Medicinal Products section

ASSESSES documents on the quality, non-clinical testing and Environmental Risk Assessment (ERA) of applications for the approval of clinical trials of gene therapies. The section advises on these aspects in scientific consultations. The section's scientists carry out testing-related research into the safety and efficiency of gene transfer systems.

Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics section

ASSESSES applications for the approval of clinical trials and centralised European marketing authorisation procedures for human somatic cell therapeutics and tissue engineering medicinal products. The section provides advice on issues relating to the quality and non-clinical testing of these medicinal products. CARRIES OUT research into the safety and efficacy of cell-based medicinal products – especially with regard to the differentiation of human stem cells.

Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics section

ASSESSES applications for the approval and marketing authorisation of non-vital and vital human tissue preparations and xenogeneic medicinal products. The section records and evaluates the annual reports from more than 1,400 tissue establishments in accordance with the German Transplantation Act (TPG) and from pre-implantation genetic diagnosis (PGD) centres. INVESTIGATES risks of infection from xenotransplantation – the transplantation of animal organs into humans.

Viral Gene Transfer Medicinal Products section

CARRIES OUT research into CAR T cell therapy. The focus is on investigations into viral gene transfer, but also on the establishment and standardisation of animal models for predicting CAR T cell-associated adverse reactions and understanding the underlying pathomechanisms. The section supports the division's regulatory duties in the area of gene therapy.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

PD Dr. Zoltán Ivics, Member of the Board, European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT)

Dr. Martina Schüssler-Lenz, Chair; Chair, Committee for Advanced Therapies (CAT); Dr. Egbert Flory (CAT)

Dr. Jürgen Scherer, European Pharmacopoeia: Cell Therapy Products Working Party – EDQM

Dr. Ralf Sanzenbacher, ATMP Expert, INN Group – WHO

PD Dr. Matthias Renner, Biologics Working Party (BWP) – EMA

SIEHE AUCH / SEE ALSO

CAR-T-Zell-Arzneimittel – die Herausforderungen sind groß *CAR T cell medicinal products – the challenges are huge*, Seiten Pages 40-41

Kurz vorgestellt: Hämatologie / Transfusionsmedizin

A brief introduction: Haematology / Transfusion Medicine



Dr. Anneliese Hilger, kommissarische Leiterin der Abteilung Hämatologie / Transfusionsmedizin
Dr Anneliese Hilger, acting head of the Haematology / Transfusion Medicine division

Kernaufgaben sind die Prüfung und Bewertung von Blutkomponenten zur Transfusion, blutbildenden Stammzellen, nicht substanziell bearbeiteten Stammzellen aus peripherem Blut und Knochenmark, die als humane somatische Zelltherapeutika zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) zählen, sowie von aus Plasma hergestellten Arzneimitteln und ihren biotechnisch hergestellten Analoga. Die Abteilung begleitet alle Schritte von früher Beratung, Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung und Folgeverfahren über den gesamten Entwicklungszyklus von Blutprodukten – unterstützt durch prüfungsbegleitende Forschung. Die Expertinnen und Experten arbeiten engagiert und vertreten das PEI in relevanten Gremien der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM).

Forschung bei der Abteilungsleitung

TREIBT die wissenschaftliche Kompetenz im Blutbereich durch Forschung stetig voran. Neben Themen aus der Grundlagenforschung stehen auch prüfungsbegleitende Aspekte im Vordergrund, unter anderem die Weiterentwicklung von Methoden und sicherheitsrelevanten Parametern zur Messung von Gerinnungsfaktoren und Blutkomponenten.

Deutsches Haemophilieregister und Meldewesen

LEISTET als Betreiber des klinischen Hämophilie-Registers (DHR) einen wichtigen Beitrag zur Versorgungstransparenz und -sicherheit von Hämophiliepatienten. Meldungen nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) erfassen Herstellung und Verbrauch von Blutprodukten, um die Transparenz von Angebot und Nachfrage zu gewährleisten und Trends zur Versorgungslage aufzuzeigen.

Core tasks include the testing and assessment of blood components for transfusion, haematopoietic stem cells, non-substantially manipulated stem cells derived from peripheral blood and bone marrow – which as human somatic cell therapeutics belong to the group of advanced therapy medicinal products (ATMPs) – and medicinal products made from plasma and their bioengineered analogues. The division oversees all the stages in the blood product development cycle, from early advice and the approval of clinical trials through to marketing authorisation and subsequent procedures – supported by testing-based research. The division's experts represent the PEI in a highly committed manner on the relevant committees of the World Health Organization (WHO), the European Medicines Agency (EMA) and the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM).

Head of division's research group

CONSTANTLY advances scientific expertise in the area of blood through research. In addition to basic research topics, the focus is also on aspects related to testing, including the further development of methods and safety-relevant parameters for measuring coagulation factors and blood components.

German Haemophilia Registry and reporting

MAKES, as the operator of the clinical haemophilia registry (DHR), an important contribution to ensuring the transparency and safety of supply for haemophilia patients. Reports in accordance with Section 21 of the German Transfusion Act (TFG) record the manufacture and consumption of blood products in order to guarantee the transparency of supply and demand and to highlight trends in the supply situation.

Fachgebiet Gerinnungsprodukte I

KOORDINIERT alle europäischen und nationalen Verfahren für Plasmaproteine und biotechnisch hergestellte Analoga. Die Bewertung klinischer und nicht-klinischer Studien gehört ebenfalls zu den Kompetenzen des Fachgebiets. Um die wissenschaftlichen Anforderungen international mitzugestalten, engagiert sich das Fachgebiet maßgeblich in der Blood Products Working Party (BPWP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), welche die europäischen Vorgaben für die klinische Prüfung von Blutprodukten festlegt.

Fachgebiet Gerinnungsprodukte II

BEWERTET die Qualität der aus Plasma hergestellten Blutprodukte und biotechnisch hergestellten Analoga. Zu den Kernaufgaben des Fachgebiets gehören auch die Bewertung und federführende Koordinierung des Plasma-Master-Files (PMF) im PEI. PMFs sind grundlegende Dokumente, welche die Einhaltung europäischer Standards bei Plasmapools gewährleisten. Vorsitz und Mitgliedschaft in relevanten Gremien der EDQM und EMA verstärkt die internationale Vernetzung.

Fachgebiet Chargenprüfung und Logistik

BESTIMMT im Labor qualitäts- und sicherheitsrelevante Parameter der aus Plasma hergestellten Blutprodukte im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung. Das Fachgebiet prüft und bewertet die Herstellungsunterlagen, um die Übereinstimmung der Zulassungen mit den europäischen Standards sicherzustellen. Zusätzlich werden Proben des eingesetzten Ausgangsmaterials, des Plasmapools, experimentell auf relevante virale Marker geprüft.

Fachgebiet Transfusionsmedizin

BEARBEITET die Zulassungsverfahren von Blutkomponenten zur Transfusion. Das Fachgebiet entwickelt die Verfahren in Abstimmung mit Vertretern der Fachgesellschaften kontinuierlich weiter und erstellt Musterformulare und Dokumentvorgaben, um Verfahrensabläufe zu harmonisieren und zu vereinfachen. In die Zuständigkeit des Fachgebiets gehören auch die Zulassung oder Genehmigung von blutbildenden Stammzellen aus peripherem Blut, Nabelschnurrestblut und Knochenmark – auch als ATMPs.

Coagulation Products I section

COORDINATES all European and national procedures for plasma proteins and bioengineered analogues. The section's responsibilities also include the assessment of clinical and non-clinical studies. In order to help shape the scientific requirements on an international level, the section is actively involved in the Blood Products Working Party (BPWP) of the EMA, which defines the European specifications for the clinical testing of blood products.

Coagulation Products II section

ASSESSES the quality of plasma-derived blood products and bioengineered analogues. The section's core tasks also include the assessment and the lead coordination of the plasma master file (PMF) at the PEI. PMFs are fundamental documents which ensure that plasma pools meet European standards. The section's international networking is strengthened by the fact that its experts are members and chairs of relevant committees at the EDQM and EMA.

Batch Release Blood Products, Logistics section

DETERMINES, in the laboratory, quality and safety-relevant parameters of plasma-derived blood products in the context of official batch testing. The section reviews and evaluates the manufacturing documents to ensure that the marketing authorisations comply with European standards. In addition, samples of the starting material, the plasma pool, are tested experimentally for relevant viral markers.

Transfusion Medicine section

PROCESSES the marketing authorisation procedures of blood components for transfusion. The section is constantly developing the procedures in consultation with representatives from the professional associations. They draw up sample forms and document templates in order to harmonise and simplify procedures.

The section's responsibilities also include the marketing authorisation or approval of haematopoietic stem cells derived from peripheral blood, cord blood and bone marrow – also in the form of ATMPs.

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Anneliese Hilger, Blood Regulator Network (BRN), Chair – WHO

Dr. Dr. Mirco Müller-Olling, Blood Products Working Party (BPWP) – EMA

Dr. Johannes Dodt, European Pharmacopoeia, Expert Group 6B (Human Blood and Blood Products), Chair – EDQM

Dr. Gerrit Praefcke, Biological Standardisation Programme Steering Committee (BSP-SC) – EDQM

Dr. Susanne Breitner-Ruddock, OCABR Advisory Group – blood products and vaccines – EDQM

SIEHE AUCH / SEE ALSO

Einem janusköpfigen Blutbestandteil auf der Spur *On the trail of a Janus-headed blood component*, Seiten Pages 38-39

Neue Therapieoptionen in der Hämophiliebehandlung *New options for the treatment of haemophilia*, Seiten Pages 62-63

Personalia

Personnel



Dr. Oleg Krut

Im März 2017 übernahm Dr. Oleg Krut die Leitung des Fachgebiets „Mikrobiologische Sicherheit“ in der Abteilung Mikrobiologie. Schwerpunkt seiner Arbeit ist es, Konzepte zur Sicherstellung der mikrobiologischen Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln zu erarbeiten. In seinen Forschungsprojekten entwickelt und etabliert Oleg Krut neuartige Methoden zum Nachweis von Mikroorganismen in Blutkomponenten sowie Zell- und Gentherapeutika. Der promovierte Mediziner war zuvor am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie & Hygiene des Uniklinikums Köln als Wissenschaftler tätig.

In March 2017, Dr. Oleg Krut became head of the "Microbiological Safety" section in the Microbiology division. The main focus of his work is on developing concepts for ensuring the microbiological safety of biomedicines. In his research projects, Oleg Krut develops and establishes novel methods for detecting microorganisms in blood components, as well as cell and gene therapies. With a doctorate in medicine, he previously worked as a researcher at the Institute for Medical Microbiology, Immunology & Hygiene of the University Hospital of Cologne.



Prof. Zoe Waibler

Im Juli 2017 übernahm Prof. Dr. Zoe Waibler das Fachgebiet „Produktprüfung immunologischer Arzneimittel“ der Abteilung Immunologie. Seit 2018 Professorin, lehrt sie auch an der Goethe-Universität in Frankfurt. Zuvor leitete Zoe Waibler acht Jahre die Nachwuchs-Forschungsgruppe „Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten“ am PEI. Ein Schwerpunkt ihrer Forschung sind schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen biomedizinischer Arzneimittel. Ihre Forschungsgruppe hat sie in das Fachgebiet mitgenommen und führt damit Produktprüfung und Forschung zusammen.

In July 2017, Prof. Zoe Waibler became head of the "Product Testing of Immunological Biomedicines" section in the Immunology division. A professor since 2018, she also teaches at the Goethe University in Frankfurt. Zoe Waibler had previously spent eight years as head of the PEI's "New Vaccination Strategies and Early Immune Responses" temporary research group. Among other things, her research focuses on serious adverse reactions to biomedicines. She has taken her research group with her into the section, bringing together product testing and research.



Carola Lübbing-Raukohl

Im Oktober 2017 übernahm Carola Lübbing-Raukohl die Leitung des Referats „Presse, Informationen“. Sie verantwortet die interne und externe Kommunikation und ist neben der Biologin Dr. Susanne Stöcker Pressesprecherin. Zu Carola Lübbing-Raukohls Schwerpunkten gehören der Ausbau der Öffentlichkeitsarbeit über digitale Kanäle einschließlich Social Media und der Aufbau eines zentralen Redaktionsteams. Die studierte Literatur- und Wirtschaftswissenschaftlerin (M.A.) verfügt über mehr als 20 Jahre Kommunikationserfahrung. Lübbing-Raukohl kommt von der Deutschen Börse, wo sie zuletzt als Leiterin Digital Channels & Editorial tätig war.

In October 2017, Carola Lübbing-Raukohl became head of the "Press and Information Office". She is responsible for internal and external communications and, alongside biologist Dr Susanne Stöcker, acts as the Press Information Officer. Key aspects of her work include expanding public relations activities via digital channels, including social media, and establishing a central editorial team. She has an M.A. in literature and economics and more than 20 years of communication experience. Carola Lübbing-Raukohl previously worked at the Deutsche Börse, where she was head of Digital Channels & Editorial.



Marco Frech

Im März 2018 übernahm Marco Frech die Leitung des Referats „Personal“ in der Abteilung Verwaltung. Zuvor war er Sachgebietsleiter im Organisationsreferat des Deutschen Wetterdienstes – so brachte er bereits Erfahrung aus einer Bundesbehörde mit und konnte sie direkt in die kommissarische Leitung des Referates „Organisation“ mit einbringen, die er April 2018 zusätzlich übernahm, um die Organisationsuntersuchung im PEI zu begleiten. Marco Frech studierte Wirtschaftsrecht an der Universität des Saarlands.

Marco Frech has been head of the "Personnel" unit in the Administration division since March 2018. Prior to that, he had been a senior manager in the Organisation department of the Deutscher Wetterdienst (German Meteorological Service) – so he already had experience of working in a federal agency, which he was able to bring directly to the role of acting head of the "Organisation" unit, which he took on in April 2018 in order to oversee the PEI's organisational review. Marco Frech studied business law at Saarland University.



Dr. Michael Chudy

Im Mai 2018 übernahm Dr. Michael Chudy das Fachgebiet „Molekulare Virologie“ der Abteilung Virologie, nachdem er es über drei Jahre erfolgreich kommissarisch geleitet hatte. 27 Jahre Erfahrung in der Virologie im PEI, davon ein Jahr bei der WHO in Genf im Referat Blood Products and related Biologicals, machen ihn zum ausgewiesenen Experten für die Bewertung von In-vitro-Diagnostika, die Blutprodukte und andere biomedizinische Arzneimittel auf Virussicherheit prüfen – und für die Zusammenarbeit mit der WHO.

In May 2018, Dr Michael Chudy became head of the "Molecular Virology" section in the Virology division, a role he had successfully filled for more than three years on an acting basis. With 27 years' experience in virology at the PEI, including one year at WHO in Geneva in the Blood Products and Related Biologicals unit, he is a recognised expert in the evaluation of in-vitro diagnostic devices, which test the viral safety of blood products and other biomedicines – and in the collaboration with WHO.



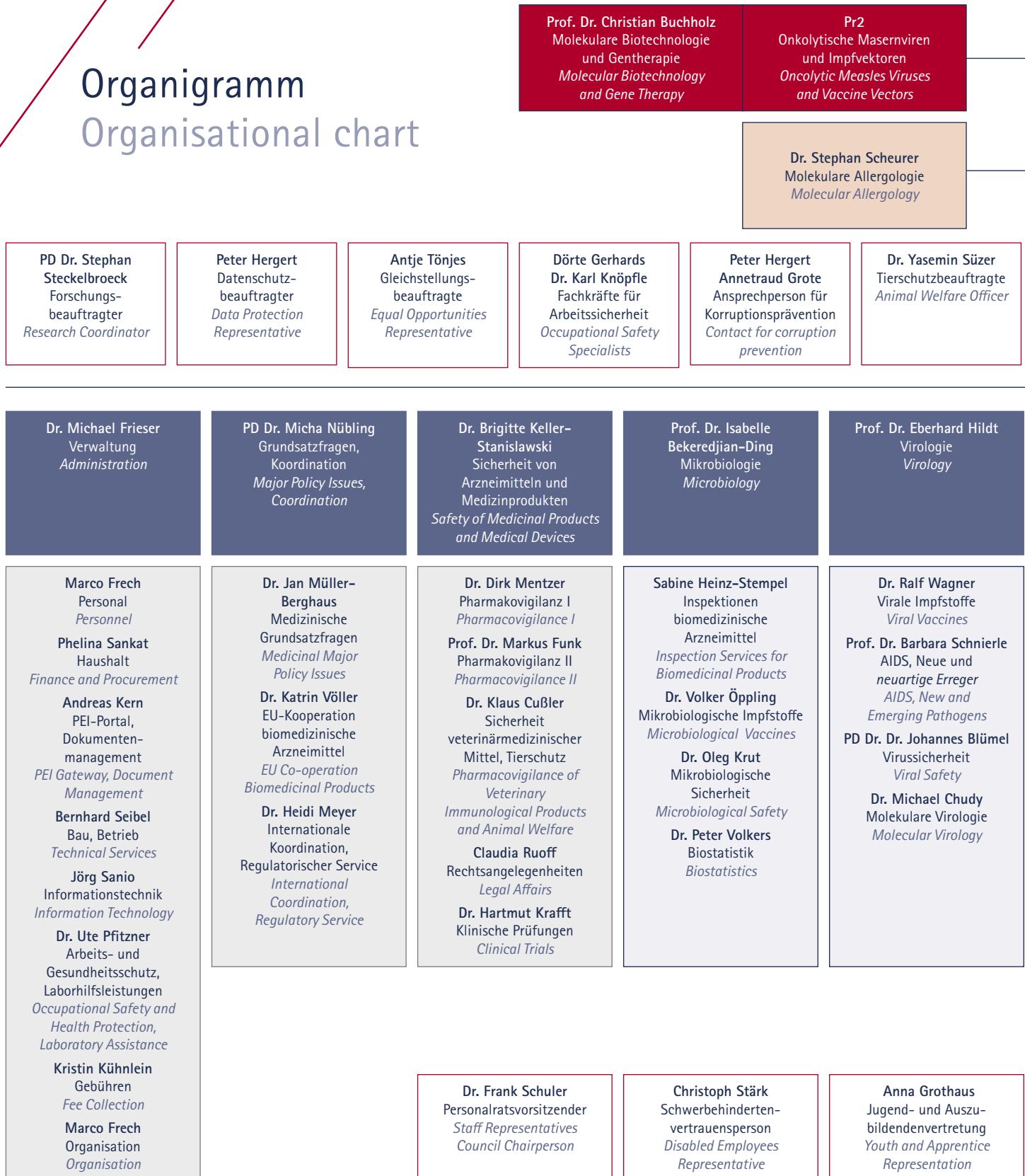
Phelina Sankat

Im Dezember 2018 übernahm Phelina Sankat die Leitung des Referats „Haushalt“ der Abteilung Verwaltung, das sie seit Mai 2018 bereits kommissarisch leitete. Fünf Jahre war die studierte Finanzwirtin stellvertretende Referatsleiterin, nachdem sie zuvor das Sachgebiet Rechnungswesen ebenfalls stellvertretend leitete. Bevor Phelina Sankat 2010 im PEI anfing, war sie an der Universität Bonn in der Drittmittelverwaltung unter anderem für die Betreuung steuerlicher Sachverhalte zuständig. Sie deckt mit ihrer Ausbildung und ihrer langjährigen Erfahrung die verschiedenen haushalterischen Herausforderungen des PEI umfassend ab.

In December 2018, Phelina Sankat became head of the "Finance and Procurement" unit of the Administration division, a role she had already been filling on an acting basis since May 2018. With a degree in finance, she had been the deputy head of the unit for five years, after previously being deputy head of accounting. Prior to joining the PEI in 2010, she worked at the University of Bonn in the administration of external funding, where among other things she was responsible for taxation issues. Her training and her many years of experience mean that Phelina Sankat is well positioned to cover all the PEI's various budgetary challenges.

Organigramm

Organisational chart



■ Abteilungen Divisions □ Fachgebiete Sections □ Referate Units ■ Forschung beim Präsidenten President's Research Groups

■ Forschung beim Vizepräsidenten Vice President's Research Group □ Wissenschaftliche Nachwuchsgruppen Temporary Research Groups

Stand Dezember 2018 As of December 2018

INSTITUTSLEITUNG MANAGEMENT

Prof. Dr. Klaus Cichutek
Präsident
President

Prof. Dr. Stefan Vieths
Vizepräsident
Vice President

Ina Plumbaum
Leitungsassistent,
Sprachendienst
*Management Support,
Language Services*

Marco Reiss
Controlling,
Qualitätsmanagement
*Controlling,
Quality Management*

Carola Lübbing-Raukohl
Presse, Informationen
*Press and Information
Office*

Dr. Sigrid Nick
Prüflabor für IVD, PEI-IVD
*Testing Laboratory
for IVD*

Prof. Dr. Ger van Zandbergen
Immunologie
Immunology

Dr. Esther Werner
Veterinärmedizin
Veterinary Medicine

Prof. Dr. Vera Mahler
Allergologie
Allergology

Dr. Zoltán Ivics
Medizinische Biotechnologie
Medical Biotechnology

Dr. Anneliese Hilger
Hämatologie/
Transfusionsmedizin
*Haematology/
Transfusion Medicine*

Prof. Dr. Zoe Waibler
Produktprüfung
immunologischer Arzneimittel
Product Testing of Immunological Biomedicines
Dr. Steffen Groß
Mono- und polyclonale Antikörper
Monoclonal and Polyclonal Antibodies
Dr. Klaus Boller
Morphologie
Morphology
Dr. Thomas Hinz
Therapeutische Impfstoffe
Therapeutic Vaccines

Dr. Esther Werner
Bewertung immunologischer Tierarzneimittel
Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use
N. N.
Internationale Zusammenarbeit und Chargeprüfung Geflügelviren International
Collaboration and Batch Control, Poultry Viruses
Dr. Michael Mühlbach
Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel
Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use
Dr. Roland Plesker
Zentrale Tierhaltung
Animal Facilities

Dr. Detlef Bartel
Chargenprüfung und Allergenanalytik
Batch Control and Allergen Analytics
Dr. Andreas Bonertz
Test- und Therapie-Allergene
Test and Therapy Allergens
Dr. Susanne Kaul
Klinische Allergologie
Clinical Allergy
PD Dr. Thomas Holzhauser
Rekombinante Allergentherapeutika
Recombinant Allergen Therapeutics

Dr. Jürgen Scherer
Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen
Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations
PD Dr. Matthias Renner
Nicht virale Gentransfer-Arzneimittel
Non-viral Gene Transfer Medicinal Products
Dr. Egbert Flory
Tissue Engineering, Somatic Zelltherapeutika
Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics
Prof. Dr. Ralf Tönjes
Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika
Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics
Prof. Dr. Christian Buchholz
Virale Gentransfer-Arzneimittel
Viral Gene Transfer Medicinal Products

Dr. Anneliese Hilger
Gerinnungsprodukte I
Coagulation Products I
PD Dr. Johannes Dodt
Gerinnungsprodukte II
Coagulation Products II
Dr. Gerrit Praefcke
Chargenprüfung Blutprodukte, Logistik
Batch Release Blood Products, Logistics
Dr. Manfred Doll
Transfusionsmedizin
Transfusion Medicine

Dr. Renate König
Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen
Cellular Aspects of Pathogen Host Interactions

Drittmittelprojekte

Externally funded Projects

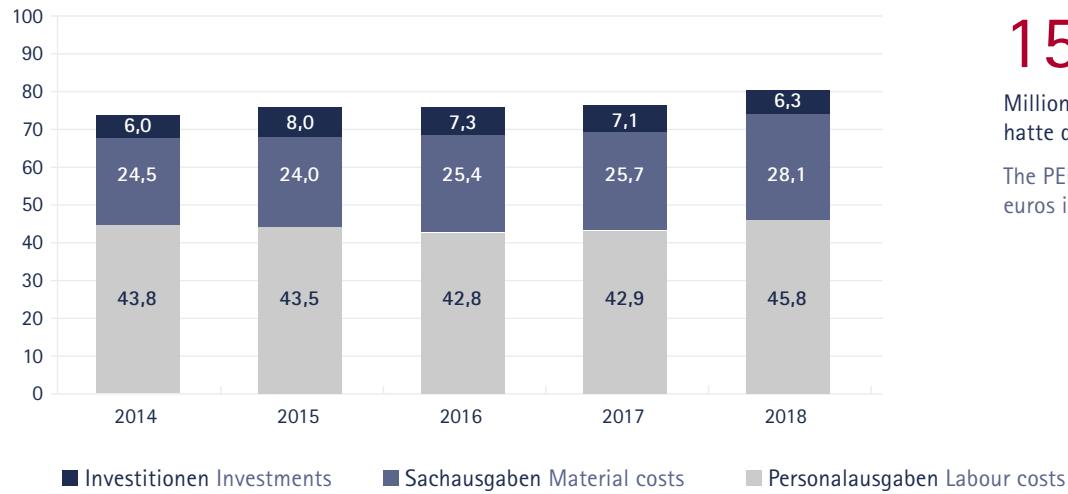
BMG-BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT FEDERAL MINISTRY OF HEALTH		2.771.300 €
Dr. Dirk Mentzer Dr. Brigitte Keller-Stanislawski	VigilVacMobile: Erfassung unerwünschter Wirkungen der Influenzaimpfung mittels mobiler Technologien (Apps) im Rahmen einer epidemiologischen Pilotstudie unter Einbindung von Betriebsärzten	01.05.17 - 30.04.20
Dr. Sally Baylis Prof. Dr. Barbara Schnierle	CHIKV: Etablierung eines serologischen Standards für das Chikungunya-Virus	01.09.17 - 31.08.20
Prof. Dr. Isabella Bekeredjian-Ding	Mikrobiologische Qualität von humanen Geweben, Gewebezubereitungen und Thrombozytenkonzentraten	01.11.17 - 31.10.20
Prof. Dr. Christian Buchholz	Untersuchungen zu akuten Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen in Mausmodellen	01.11.18 - 31.10.22
Dr. Michael Mühlebach	Sicherheit und Standardisierung von Masernimpfstamm-abgeleiteten Impfstoffen gegen hochpathogene Bakterien	01.11.18 - 31.10.21
Dr. Anneliese Hilger	Identifizierung, Evaluation, Validierung im Markt vorhandener Apps und Systeme, die zur Datenerhebung bei der Versorgung von Hämophiliepatientinnen und -patienten genutzt werden.	01.12.18 - 31.05.20
BMBF-BUNDESMINISTERIUM FÜR BILDUNG UND FORSCHUNG FEDERAL MINISTRY OF EDUCATION AND RESEARCH		254.100 €
Dr. Verena Klüppers PD Dr. Dorothea Stahl Dr. Winfried Kammer	Organisationsübergreifende Vorsorge- und Geschäftskontinuitätsstrategien zur Stärkung der Blutversorgung in Krisensituationen	01.06.18 - 30.11.18
Prof. Dr. Veronika von Messling	PEG-alternative Polymere für die Biokonjugation an Proteine (Next-PEG) – Teilvorhaben: Sicherheits- und Wirksamkeitsuntersuchung verschiedener Interferon(IFN)-alpha-2a-Konjugate	01.08.18 - 31.07.21
DFG-DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT GERMAN RESEARCH FOUNDATION		1.948.345 €
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Variabilität und Pathogenität: vergleichende Charakterisierung verschiedener HBV-Genotypen	01.03.17 - 28.02.20
PD Dr. Zoltán Ivics	Präklinische Gentherapie von Fanconi-Anämie mit transposonbasierten Ansätzen	01.12.17 - 30.11.20
Dr. Jörg Kirberg	Mechanismen der T-Zell-Homöostase und deren Störung bei der Lymphom-Entstehung	01.09.17 - 31.08.20
Prof. Dr. Dr. Ute Modlich	In-vitro-Generierung von modifizierten Thrombozyten mit erweiterter Funktionalität aus induziert pluripotenten Stammzellen	01.06.17 - 31.05.20
Prof. Dr. Veronika von Messling	Intra- und Inter-Host-Dynamik und genetische Plastizität von Morbilliviren	01.01.17 - 31.12.20
Dr. Renate König	Einfluss auf Inflammation und DNA-Schadensantwort und deren Auswirkung auf HIV1-Infektion und Tumorerkrankungen	01.01.18 - 31.12.21

EU-EUROPÄISCHE UNION EUROPEAN UNION		653.805 €
Prof. Dr. Veronika von Messling	CCHFVaccine: Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Vaccine	01.01.17 – 31.12.21
PD Dr. Dorothea Stahl Birgit Haschberger	Facilitating the Authorisation of Preparation Process for blood and tissues and cells (GAPP)	01.05.18 – 30.04.21
PD Dr. Zoltán Ivics	CARAMBA: SLAMF7-CAR T cells prepared by Sleeping Beauty gene-transfer for immunotherapy of multiple myeloma – a rare hematologic disease	01.01.18 – 30.04.22
LOEWE ZENTREN, LAND HESSEN LOEWE CENTRES, STATE OF HESSE		2.022.347 €
Dr. Jessica Hartmann	Gentransfer-Vektoren für Zelltyp-spezifische genetische Modifikationen	01.01.17 – 31.12.18
Prof. Dr. Dr. Ute Modlich	LOEWE-Professur: Targeted Gene Modification in Stem Cells	01.01.17 – 31.03.18
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Novel Drug Targets against Poverty-Related and Neglected Tropical Infectious Diseases (DRUID): Identifizierung von Zielstrukturen zur Therapie der Hepatitis E und C	01.01.18 – 31.12.21
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	DRUID: Charakterisierung apoptotischer Parasiten zur Identifizierung neuer Zielmoleküle für die Behandlung von Leishmaniose	01.01.18 – 31.12.21
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	DRUID: Professur für Pathogen-Imaging und Immunologie	01.01.18 – 31.12.21
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	DRUID FLEX Fund: Label-free quantitative mass spectrometry analyses for identification of novel cell death regulating proteins in Leishmania	01.07.18 – 31.12.18
STIFTUNGEN UND ANDERE ORGANISATIONEN FOUNDATIONS AND OTHER ORGANISATIONS 807.377 €		
CEPI - Coalition for Epidemic Preparedness Innovations		
Dr. Michael Mühlbach	Comparison of measles vectors in a murine model	14.12.18 – 13.12.21
Deutsche Krebshilfe German Cancer Aid		
Prof. Dr. Christian Buchholz	In-vivo-Erzeugung von CD19-reaktiven CAR-T-Zellen	01.08.17 – 31.07.20
DAAD - Deutscher Akademischer Austauschdienst German Academic Exchange Service		
Prof. Dr. Masako Toda	Stipendium Frank Eliezer Blanco Perez: Forschungsstipendien - Promotionen in Deutschland 2015/16	01.10.17 – 30.09.18
Prof. Dr. Masako Toda Prof. Dr. Stefan Vieths	Stipendium Frank Eliezer Blanco Perez: Forschungsstipendien - Promotionen in Deutschland 2015/16	01.10.18 – 30.09.19
Prof. Dr. Masako Toda Prof. Dr. Stefan Vieths	ALEARG Promotion 2016: Stipendium Dr. Jonathan Emiliano Laino: länderbezogenes Kooperationsprogramm mit Argentinien	01.10.17 – 30.09.18
Prof. Dr. Eberhardt Hildt	Promotionsstipendium Sara Mohamed: Turnover of nonstructural proteins in HCV life cycle	01.04.18 – 30.09.21
China Scholarship Council		
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Promotionsstipendium Qingyan Wu: Comparative analysis of entry and release parameters for HBV genotypes	09.10.17 – 08.10.21
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Forschungsstipendium Xingjian Wen: Crosstalk between HCV and GBP1	09.02.18 – 09.02.20

Die Summen entsprechen den eingeworbenen Drittmitteln. The totals represent the amount of external funding obtained.

Haushalt / Finanzen Procurement / Finances

IST-AUSGABEN 2014 BIS 2018 (ANGABEN IN MILLIONEN EURO)
ACTUAL EXPENDITURE 2014 TO 2018 (IN MILLIONS OF EURO)

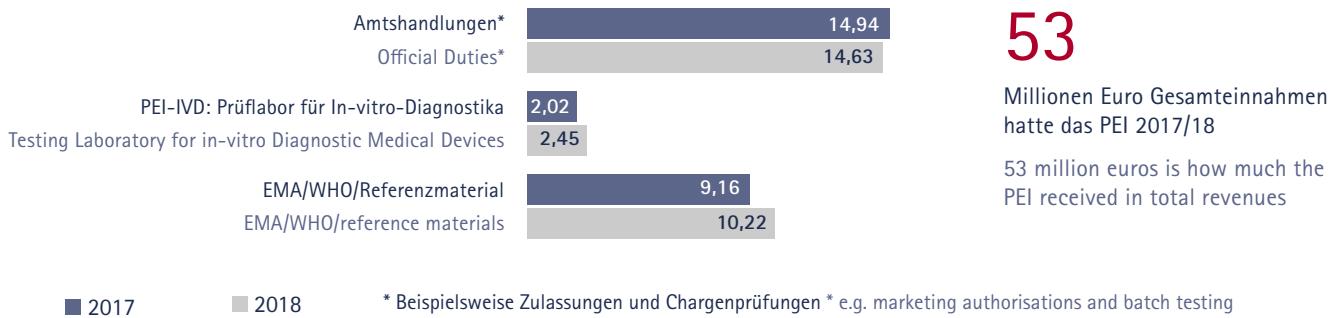


156

Millionen Euro Ausgaben
hatte das PEI 2017/18

The PEI spent 156 million
euros in 2017/18

EINNAHMEN 2017/18 (ANGABEN IN MILLIONEN EURO) REVENUES 2017/18 (IN MILLIONS OF EUROS)



53

Millionen Euro Gesamteinnahmen
hatte das PEI 2017/18

53 million euros is how much the
PEI received in total revenues

BESCHAFFUNG 2017/18 PROCUREMENT 2017/18

	2017	2018	Total
Aufträge Contracts	8.034	7.735	15.769
Volumen in Mio. Euro Volume in millions of euro	10,2	11,5	21,7
Ausschreibungen Tenders	24	22	46
davon EU-Ausschreibungen of which EU tenders	6	4	10
Rechnungen Invoices	9.975	9.352	19.327
Auszahlungs- und Annahmebelege Confirmations of cash outflow and acceptance receipts	21.173	22.501	43.674

46

Ausschreibungen, davon 10 EU-weit
46 Tenders, 10 were EU tenders

Leistungen

Performance

Abgeschlossene Verfahren Completed procedures	2017	2018
ZULASSUNGSVERFAHREN VON HUMANARZNEIMITTELN UND MITTELN ZUR ANWENDUNG BEI TIEREN MARKETING AUTHORISATION PROCEDURES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN OR VETERINARY USE		
GESAMT TOTAL	120	101
Zulassungsentscheidung im zentralisierten europäischen Verfahren Marketing authorisation decisions in the centralised European procedure		
GESAMT TOTAL	34	29
a) PEI Berichterstatter oder Mitberichterstatter Rapporteur or Co-Rapporteur	14	9
b) PEI kommentierende Behörde und Peer-Reviewer Concerned Member State (CMS) and Peer Review	20	20
Zulassungsentscheidung auf Basis von Zulassungen in EU- oder EWR-Mitgliedstaaten – Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren Marketing authorisation decisions based on marketing authorisations in EU or EEA member states – Mutual Recognition (MR) and Decentralised procedures (DC)		
GESAMT TOTAL	24	21
a) PEI Berichterstatter Reference Member State (RMS)	12	14
b) PEI anerkennende Behörde Concerned Member State (CMS)	12	7
Zulassungsentscheidung im nationalen Verfahren Marketing authorisation decision in the national procedure		
GESAMT TOTAL	53	43
a) Nationales Zulassungsverfahren für Originalhersteller National marketing authorisation procedure for original manufacturers	29	22
b) Nationales Zulassungsverfahren für Parallelimporte National marketing authorisation procedure for parallel imports	24	21
Genehmigungen von Gewebezubereitungen und Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) Approval of tissue preparations and Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)		
GESAMT TOTAL	9	8
a) Genehmigungsverfahren für ATMPs nach § 4b Arzneimittelgesetz (AMG) Authorisation of ATMPs pursuant to section 4b Medicinal Products Act	1	1
b) Genehmigungsverfahren für Gewebezubereitungen nach § 21a AMG Authorisation of ATMPs pursuant to section 21a Medicinal Products Act	8	7

FOLGEVERFAHREN: ENTSCHEIDUNGEN ÜBER VERFAHREN NACH DER ZULASSUNG
SUBSEQUENT PROCEDURES: DECISIONS ON PROCEDURES AFTER MARKETING AUTHORISATION

GESAMT TOTAL	548	573
Berichterstatter oder Mitberichterstatter für im zentralisierten europäischen Verfahren zugelassene Produkte Rapporteur or Co-Rapporteur for products authorised in the European centralised procedure		
GESAMT TOTAL	158	163
a) Erweiterung der Zulassung Extension	1	3
b) Verlängerung der Zulassung Renewal	8	6
c) Typ-II-Änderungsanzeigen Type II variations incl. Grouping, Worksharing	85	91
d) Auflagenerfüllung Post-authorisation measures	64	63
Berichterstatter oder anerkennende Behörde für im MR- oder DC-Verfahren zugelassene Produkte Rapporteur or recognising agency for products authorised in the MR or DC procedure		
GESAMT TOTAL	151	148
a) Verlängerung der Zulassung Renewal	7	16
b) Typ-II-Änderungsanzeigen Type II variations incl. Grouping, Worksharing	144	132
Im nationalen Verfahren zugelassene Produkte Products authorised in the national procedure		
GESAMT TOTAL	239	262
a) Verlängerung der Zulassung Renewal	40	20
b) Zustimmungspflichtige und Typ-II-Änderungsanzeigen	199	242
Notifications of variations which require approval/Type II variations incl. Grouping, Worksharing		

WEITERE AUFGABEN BEI DER ZULASSUNG VON HUMANARZNEIMITTELN
OTHER DUTIES FOR THE MARKETING AUTHORISATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

Bewertung von Pädiatrischen Prüfplänen (PIPs) Assessment of Paediatric Investigation Plans (PIPs)		
GESAMT TOTAL	342	425
a) PEI Rapporteur	90	53
b) PEI Peer Reviewer	106	53
c) PEI Concerned Member State (CMS)	146	319
Bewertung und jährliche Wiederbewertung bei (Re)zertifizierung von Plasma-Master-Files (PMFs) Assessment and annual reassessment in connection with the (re-)certification of Plasma Master Files (PMFs)		
GESAMT TOTAL	5	5
a) PEI Co-ordinator	3	3
b) PEI Peer Reviewer	2	2

ARZNEIMITTELSICHERHEIT PHARMAKOVIGILANZ PHARMACOVIGILANCE		
GESAMT TOTAL	931	982
Bewertung regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte pharmazeutischer Unternehmer zu Arzneimitteln Periodic Safety Update Report (PSUR), Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)		
GESAMT TOTAL	470	448
Humanarzneimittel Medicinal Products for Human Use		
PRAC*-Rapporteur von PSUR im Single-assessment-Verfahren – Arzneimittel mit derselben aktiven Substanz oder Kombination aktiver Substanzen in einem Verfahren PRAC Rapporteur for PSUR single assessment procedures (PSUSA) – medicinal products with the same active substance or combination of active substances in one procedure	58	68
PSUR für im nationalen, zentralisierten, dezentralen und im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel PSURs for medicinal products authorised in national, centralised, decentralised and mutual recognition procedures	283	246
Tierimpfstoffe Vaccines for Veterinary Use		
PSUR für im nationalen, zentralisierten, dezentralen und im Verfahren der gegenseitiger Anerkennung zugelassene Arzneimittel PSURs for medicinal products authorised in national, centralised, decentralised and mutual recognition procedures	129	134
Weitere Pharmacovigilanz-Assessments (human) Further Pharmacovigilance Assessments (human)		
GESAMT TOTAL	461	534
a) Bewertung der Berichte zur Unbedenklichkeit von Humanarzneimitteln während der klinischen Prüfung Assessment of annual reports on the safety of human medicinal products undergoing clinical trials – Development Safety Update Reports (DSUR)	317	313
b) Bewertung von Risikomanagementplänen zur Zulassung sowie deren Aktualisierungen für im nationalen, zentralisierten, dezentralen und im Verfahren der gegenseitiger Anerkennung zugelassene Arzneimittel Assessment of Risk Management Plans (RMPs), and their updates, for medicinal products authorised in national, centralised, decentralised and mutual recognition procedures	104	142
c) Bewertung von Maßnahmen nach erteilter Zulassung sowie von Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung Assessment of Post Authorisation Measure (PAM) and Post-Authorisation-Safety-Studies (PASS)	22	28
d) PRAC-Bewertungsverfahren zu Sicherheits-Signalen für PEI-Arzneimittel PRAC assessment of safety signals for medicinal products of the PEI	12	38
Initiale Bewertung PEI als PRAC-Rapporteur Initial assessment PEI as PRAC Rapporteur	6	13

*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency

**KLINISCHE PRÜFUNGEN VON HUMANARZNEIMITTELN UND FELDVERSUCHE FÜR MITTEL
ZUR ANWENDUNG BEI TIEREN**
**CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE AND FIELD TRIALS OF
PRODUCTS FOR VETERINARY USE**

GESAMT TOTAL	593	629
a) Bewertung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln Assessment and decision on applications for the approval of clinical trials of medicinal products for human use	332	349
b) davon im harmonisierten Genehmigungsverfahren als Berichterstatter Voluntary Harmonisation Procedures (VHP) with PEI as Reference National Competent Authority	14	199
c) Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Versuche/Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren Participation in the approval of laboratory trials/field trials of products for veterinary use	247	81

WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG
SCIENTIFIC ADVICE

GESAMT TOTAL	300	271
a) Nationale wissenschaftliche Beratungsgespräche National scientific advice	249	208
b) Europäischer Scientific Advice der EMA: PEI als Koordinator und federführend bei Beantwortung European scientific advice/protocol assistance by the EMA: PEI as co-ordinator and responsible for answering questions	51	63

INSPEKTIONEN
INSPECTIONS

GESAMT TOTAL	289	257
Inspektionen im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Inspections on behalf of the European Medicines Agency (EMA)		
GESAMT TOTAL	110	105
a) Geleitete und/oder begleitete GCP-Inspektionen Good Clinical Practice Inspections (Lead and/or Reporting Inspector)	25	31
b) Geleitete und/oder begleitete GMP-Inspektionen Good Manufacturing Practice Inspections (Lead and/or Reporting Inspector)	1	1
c) Geleitete und/oder begleitete PMF-Inspektionen Plasma Master File Inspections (Lead and/or Reporting Inspector)	84	71
d) Geleitete und/oder begleitete PhV-Inspektionen Pharmacovigilance Inspections (Lead and/or Reporting Inspector)	0	2

Inspektionen in der Zuständigkeit der Landesbehörde - PEI als Sachverständige Participation as an expert in national inspections by the competent authorities			
GESAMT TOTAL	171	132	
a) Herstellungserlaubnis und Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, Be- oder Verarbeitung von Gewebe- oder Gewebezubereitungen Manufacturing authorisation and authorisation for the procurement of tissues, for the processing of tissue or tissue preparations	21	25	
b) Ausstellung von Zertifikaten und Einführerlaubnissen für Arzneimittel und Wirkstoffe und für Gewebe und bestimmte Gewebezubereitungen Import authorisations and certificates for medicinal products and active substances, for tissues and specific tissue preparation.	24	11	
c) Routineinspektionen Routine inspections	126	96	
Inspektionen in der Zuständigkeit des PEI - geleitet oder begleitet Inspections within the remit of the PEI - Lead or Reporting Inspector			
GESAMT TOTAL	8	20	
Pharmakovigilanz-Inspektionen Pharmacovigilance Inspections	8	20	

STAATLICHE CHARGENPRÜFUNG OFFICIAL BATCH TESTING			
GESAMT TOTAL	12.826	13.520	
a) Chargenfreigabe durch experimentelle Untersuchungen Batch release based on experimental studies	4.573	4.385	
b) Chargenfreigabe durch Anerkennung der Prüfungen anderer EU-Mitglieds-/EWR-Vertragsstaaten oder Prüfung eingereichter Unterlagen Batch release based on tests performed by other EU/EEA member states or review of batch control documents	8.253	9.135	

TESTUNG UND ZERTIFIZIERUNG VON PLASMAPOOLS BLOOD PLASMA TESTING AND CERTIFICATION			
GESAMT TOTAL	2.389	2.467	
a) Plasma-HerkunftsCertificates Certificates of Plasma Origin	70	146	
b) Plasmapool-Zertifikate Plasma Pool Certificates	2.127	2.072	
c) Plasmapool-Test-Reports für Dritte Plasma Pool Tests for third Parties	192	249	

Publikationen 2017

Publications 2017

Abou-El-Enein M, Cathomen T, Ivics Z, June CH, Renner M, Schneider CK, Bauer G (2017): *Human Genome Editing in the Clinic: New Challenges in Regulatory Benefit-Risk Assessment.*
Cell Stem Cell 21: 427-430.

Akhras S, Toda M, Boller K, Himmelsbach K, Elgner F, Biehl M, Scheurer S, Gratz M, Vieths S, Hildt E (2017): *Cell-permeable capsids as universal antigen carrier for the induction of an antigen-specific CD8+ T-cell response.*
Sci Rep 7: 9630.

Alfonso JH, Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constandt L, Crepy MN, Goncalo M, Macan J, Mahler V, Mijakoski D, Ramada Rodilla JM, Rustemeyer T, Spring P, John SM, Uter W, Wilkinson M, Giménez-Arnau AM (2017): *Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe - position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206).*
J Eur Acad Dermatol Venereol 31: 31-43.

Anton R, Haas M, Arlett P, Weise M, Balabanov P, Mazzaglia G, Prieto L, Keller-Stanislawski B, Raine J (2017): *Drug-Induced PML in Multiple Sclerosis: European Regulators' Perspective.*
Clin Pharmacol Ther 102: 283-289.

Bachmann M, Waibler Z, Pleli T, Pfeilschifter J, Mühl H (2017): *Type I Interferon Supports Inducible Nitric Oxide Synthase in Murine Hepatoma Cells and Hepatocytes and during Experimental Acetaminophen-Induced Liver Damage.*
Front Immunol 8: 890.

Baldauf HM, Stegmann L, Schwarz SM, Ambiel I, Trotard M, Martin M, Burggraf M, Lenzi GM, Lejk H, Pan X, Fregoso Ol, Lim ES, Abraham L, Nguyen LA, Rutsch F, König R, Kim B, Emerman M, Fackler OT, Keppler OT (2017): *Vpx overcomes a SAMHD1-independent block to HIV reverse transcription that is specific to resting CD4 T cells.*
Proc Natl Acad Sci U S A 114: 2729-2734.

Baylis SA, Hanschmann KO, Schnierle BS, Trösemeier JH, Blümel J, Zika Virus Collaborative Study Group (2017): *Harmonization of nucleic acid testing for Zika virus: development of the 1st World Health Organization International Standard.*
Transfusion 57: 748-761.

Baylis SA, Terao E, Blümel J, Hanschmann KO (2017): *Collaborative study for the establishment of the Ph. Eur. Hepatitis E virus RNA for NAT testing biological reference preparation batch 1.*
Pharmer Bio Sci Notes 2017: 12-28.

Bekeredjian-Ding I (2017): *Deciphering the significance of the T-cell response to *Staphylococcus aureus*.*

Future Microbiol 12: 1023-1026.

Bekeredjian-Ding I, Stein C, Uebele J (2017): *The Innate Immune Response Against *Staphylococcus aureus*.*
Curr Top Microbiol Immunol 409: 385-418.

Bernau M, Kremer-Rücker PV, Kreuzer LS, Schwanitz S, Cussler K, Hoffmann A, Scholz AM (2017): *Magnetic resonance imaging to detect local tissue reactions after vaccination in sheep in vivo.*
Vet Rec Open 4: e000200.

Bruysters MWP, Schiffelers MJ, Hoonakker M, Jungbaeck C, Ragan I, Rommel E, van der Stappen T, Viviani L, Hessel E, Akkermans AM, Vandebriel RJ (2017): *Drivers and barriers in the consistency approach for vaccine batch release testing: Report of an international workshop.*
Biologics 48: 1-5.

Buchholz CJ, Hartmann J, Schüssler-Lenz M, Keller-Stanislawski B (2017): *Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie.*
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 8: 31-35.

Byskov K, Boettger T, Ruehle PF, Nielsen NV, Etscheid M, Kanse SM (2017): *Factor VII activating protease (FSAP) regulates the expression of inflammatory genes in vascular smooth muscle and endothelial cells.*
Atherosclerosis 265: 133-139.

Cadar D, Maier P, Müller S, Kress J, Chudy M, Bialonski A, Schlaphof A, Jansen S, Jöst H, Tannich E, Runkel S, Hitzler WE, Hutschenreuter G, Wessiepe M, Schmidt-Chanasit J (2017): *Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, September 2016.*
Euro Surveill 22: 30501.

Chenivesse X, Anliker B, Daas A, Ferro S, Meier R, Renner M, Costanzo A (2017): *Assessment of UV spectrophotometry for determination of plasmid DNA concentration in vector preparations for human gene therapy products.*
Pharmer Bio Sci Notes 2017: 88-112.

Chudy M, Nübling CM, Blümel J, Daas A, Costanzo A (2017): *Establishment of the Ph. Eur. Hepatitis A virus RNA for NAT testing BRP batch 1.*
Pharmer Bio Sci Notes 2017: 29-43.

Cooper DKC, Cowan P, Fishman JA, Hering BJ, Mohiuddin MM, Pierson RN 3rd, Sachs DH, Schuurman HJ, Dennis JU, Tönjes RR (2017): *Joint FDA-IXA Symposium, September 20, 2017.*
Xenotransplantation 24: 12365.

- Da Fontoura Budaszewski R, Hudacek A, Sawatsky B, Krämer B, Xiangping Y, Schnell MJ, von Messling V (2017): Inactivated Recombinant Rabies Viruses Displaying Canine Distemper Virus Glycoproteins Induce Protective Immunity Against Both Pathogens.**
J Virol 91: e02077-16.
- Daumke O, Praefcke GJK (2018): Mechanisms of GTP hydrolysis and conformational transitions in the dynamin superfamily.**
Biopolymers 109:e23079.
- Dietze-Schwonberg K, Grewe B, Brosch S, Kuharev J, van Zandbergen G, Rammensee HG, Tenzer S, von Stebut E (2017): In silico prediction of Leishmania major-specific CD8+ epitopes.**
Exp Dermatol 26: 838-840.
- Domanović D, Cassini A, Bekeredjian-Ding I, Bokhorst A, Bouwnegel M, Facco G, Galea G, Grossi P, Jashari R, Jungbauer C, Marcelis J, Raluca-Siska I, Andersson-Vonrosen I, Suk JE (2017): Prioritizing of bacterial infections transmitted through substances of human origin in Europe.**
Transfusion 57: 1311-1317.
- Elling U, Wimmer RA, Leibbrandt A, Burkard T, Michlits G, Leopoldi A, Micheler T, Abdeen D, Zhuk S, Aspalter IM, Handl C, Liebergesell J, Hubmann M, Husa AM, Kinzer M, Schuller N, Wetzel E, van de Loo N, Martinez JAZ, Esteppey D, Riedl R, Yang F, Fu B, Dechat T, Ivics Z, Agu CA, Bell O, Blaas D, Gerhardt H, Hoepfner D, Stark A, Penninger JM (2017): A reversible haploid mouse embryonic stem cell biobank resource for functional genomics.**
Nature 550: 114-118.
- Elsanhouri A, Sanzenbacher R, Reinke P, Abou-El-Enein M (2017): Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU.**
Mol Ther Methods Clin Dev 7: 15-19.
- Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V (2017): The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis - new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK).**
Contact Dermatitis 77: 151-158.
- Erfurt-Berge C, Mahler V (2017): Contact Sensitization in Patients With Lower Leg Dermatitis, Chronic Venous Insufficiency, and/or Chronic Leg Ulcer: Assessment of the Clinical Relevance of Contact Allergens.**
J Investig Allergol Clin Immunol 27: 378-380.
- Faria NR, Quick J, Claro IM, Thézé J, de Jesus JG, Giovanetti M, Kraemer MUG, Hill SC, Black A, da Costa AC, Franco LC, Silva SP, Wu CH, Raghwani J, Cauchemez S, du Plessis L, Verotti MP, de Oliveira WK, Carmo EH, Coelho GE, Santelli ACFS, Vinhal LC, Henriques CM, Simpson JT, Loose M, Andersen KG, Grubaugh ND, Somasekar S, Chiu CY, Muñoz-Medina JE, Gonzalez-Bonilla CR, Arias CF, Lewis-Ximenez LL, Baylis SA, Chieppe AO, Aguiar SF, Fernandes CA, Lemos PS, Nascimento BLS, Monteiro HAO, Siqueira IC, de Queiroz MG, de Souza TR, Bezerra JF, Lemos MR, Pereira GF, Loudal D, Moura LC, Dhalia R, França RF, Magalhães T, Marques ET Jr, Jaenisch T, Wallau GL, de Lima MC, Nascimento V, de Cerqueira EM, de Lima MM, Mascarenhas DL, Neto JPM, Levin AS, Tozetto-Mendoza TR, Fonseca SN, Mendes-Correia MC, Milagres FP, Segurado A, Holmes EC, Rambaut A, Bedford T, Nunes MRT, Sabino EC, Alcantara LCJ, Loman NJ, Pybus OG (2017): Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas.**
Nature 546: 406-410.
- Filippis C, Arens K, Noubissi Nzeteu GA, Reichmann G, Waibler Z, Crauwels P, van Zandbergen G (2017): Nivolumab Enhances In Vitro Effector Functions of PD-1+ T-Lymphocytes and Leishmania-Infected Human Myeloid Cells in a Host Cell-Dependent Manner.**
Front Immunol 8: 1880.
- Friedrichs S, Manitz J, Burger P, Amos CI, Risch A, Chang-Claude J, Wichmann HE, Kneib T, Bickeböller H, Hofner B (2017): Pathway-Based Kernel Boosting for the Analysis of Genome-Wide Association Studies.**
Comput Math Methods Med 2017: 6742763.
- Gefeller O, Hofner B, Mayr A, Waldmann E (2017): Predictive Modelling Based on Statistical Learning in Biomedicine.**
Comput Math Methods Med 2017: 4041736.
- Giangrande PL, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W, Mannucci PM (2017): Kreith IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates.**
Haemophilia 23: 370-375.
- Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, Wilkinson M, Uter W (2017): Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012.**
J Eur Acad Dermatol Venereol 31: 664-671.
- Golsaz-Shirazi F, Amiri MM, Farid S, Bahadori M, Bohne F, Altstetter S, Wolff L, Kazemi T, Khoshnoodi J, Hojjat-Farsangi M, Chudy M, Jeddi-Tehrani M, Protzer U, Shokri F (2017): Construction of a hepatitis B virus neutralizing chimeric monoclonal antibody recognizing escape mutants of the viral surface antigen (HBsAg).**
Antiviral Res 144: 153-163.
- Grasso S, Neumann A, Lang IM, Etscheid M, von Köckritz-Blickwede M, Kanse SM (2018): Interaction of factor VII activating protease (FSAP) with neutrophil extracellular traps (NETs).**
Thromb Res 161: 36-42.
- Groh N, von Loetzen CS, Subbarayal B, Möbs C, Vogel L, Hoffmann A, Fötisch K, Koutsouridou A, Randon S, Völker E, Seutter von Loetzen A, Rösch P, Vieths S, Pfützner W, Bohle B, Schiller D (2017): IgE and allergen-specific immunotherapy-induced IgG4 recognize similar epitopes of Bet v 1, the major allergen of birch pollen.**
Clin Exp Allergy 47: 693-703.

- Gross S, Jost N, Hartmann JP (2017): Genehmigung klinischer Prüfungen mit biologischen Arzneimitteln.
- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 60: 826–829.
- Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ (2017): Clinical development of CAR-T cells – challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts.
- EMBO Mol Med** 9: 1183–1197.
- Hassemer M, Finkenagel M, Peiffer KH, Glebe D, Akhras S, Reuter A, Scheiblauer H, Sommer L, Chudy M, Nübling CM, Hildt E (2017): Comparative characterization of hepatitis B virus surface antigen derived from different hepatitis B virus genotypes.
- Virology** 502: 1–12.
- Hein-Fuchs N, König R (2017): Catch Shiny Droplets in Suspension—Finding the Needle in a Haystack.
- Cell Chem Biol** 24: 783–784.
- Herling M, Rengstl B, Scholtysik R, Hartmann S, Küppers R, Hansmann ML, Diebner HH, Roeder I, Abken H, Newrzela S, Kirberg J (2017): Concepts in mature T-cell lymphomas – highlights from an international joint symposium on T-cell immunology and oncology.
- Leuk Lymphoma** 58: 788–796.
- Heymans L (2017): Denosumab (Prolia, XGEVA): Fallberichte von Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs.
- Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 8: 10–12.
- Heymans L, Keller-Stanislawski B (2017): Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab (LEMTRADA) im Anwendungsgebiet der multiplen Sklerose.
- Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 8: 23–27.
- Heymans L, Keller-Stanislawski B (2017): Gibt es einen Kausalzusammenhang zwischen der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor und der Entstehung einer akuten Pankreatitis?
- Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 8: 24–30.
- Hirschfeld J, Akinoglu EM, Wirtz DC, Hoerauf A, Bekeredjian-Ding I, Jepsen S, Haddouti EM, Limmer A, Giersig M (2017): Long-term release of antibiotics by carbon nanotube-coated titanium alloy surfaces diminish biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*.
- Nanomedicine** 13: 1587–1593.
- Hirschfeld J, Howait M, Movila A, Parčina M, Bekeredjian-Ding I, Deschner J, Jepsen S, Kawai T (2017): Assessment of the involvement of the macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid regulatory dyad in the expression of matrix metalloproteinase-2 during periodontitis.
- Eur J Oral Sci** 125: 345–354.
- Hlavatý J, Tonar Z, Renner M, Panitz S, Petznek H, Schweizer M, Schüle S, Kloke BP, Moldzio R, Witter K (2017): Tropism, intracerebral distribution, and transduction efficiency of HIV- and SIV-based lentiviral vectors after injection into the mouse brain: a qualitative and quantitative *in vivo* study.
- Histochem Cell Biol** 148: 313–329.
- Hodge R, Narayananari S, Izsvák Z, Ivics Z (2017): Wide Awake and Ready to Move: 20 Years of Non-Viral Therapeutic Genome Engineering with the Sleeping Beauty Transposon System.
- Hum Gene Ther** 28: 842–855.
- Hourreau C, Deitenbeck R, Sünnig A, Moeller A, Saadé C, Stötzer F, Heiden M, Northoff H, Offergeld R (2017): Good Feasibility of the New German Blood Donor Questionnaire.
- Transfus Med Hemother** 44: 232–239.
- Hutzler S, Erbar S, Jabulowsky RA, Hanauer JRH, Schnott JH, Beissert T, Bodmer BS, Eberle R, Boller K, Klamp T, Sahin U, Mühlbach MD (2017): Antigen-specific oncolytic MV-based tumor vaccines through presentation of selected tumor-associated antigens on infected cells or virus-like particles.
- Sci Rep** 7: 16892.
- Juesas CR, Aguilar CM, Vieths S (2017): New routes of allergen immunotherapy.
- Allergol Immunopathol (Madr)** 45:39–40.
- Kaiser M, Kamili S, Hayden T, Blümel J, Baylis SA (2017): Genome Sequence of a Genotype 2 Hepatitis E Virus World Health Organization Reference Strain.
- Genome Announc** 5: e01664–16.
- Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Constanzo A, Daas A, Buchheit KH, Asturias J, Arilla MC, Barber D, Bertocchi A, Brunetto B, Carnes JA, Chapman M, Chaudemanche G, Dayan-Kenigsberg J, Döring S, Führer, Gallego MT, Iacovacci P, Hanschmann KM, Holzhauser T, Hrabina M, Ledesma A, Moingeon P, Nony E, Pini C, Plunkett G, Raulf M, Reese G, Sandberg E, Sander I, Smith B, Strecker D, Valerio C, van Ree R, Weber B, Vieths S (2017): Validation of ELISA methods for quantification of the major birch allergen Bet v 1 (BSP090).
- Pharmer Bio Sci Notes** 2017: 69–87.
- Kawakami K, Largaespada DA, Ivics Z (2017): Transposons As Tools for Functional Genomics in Vertebrate Models.
- Trends Genet** 33: 784–801.
- Kebriaei P, Izsvák Z, Narayananari SA, Singh H, Ivics Z (2017): Gene Therapy with the Sleeping Beauty Transposon System.
- Trends Genet** 33: 852–870.
- Keller-Stanislawski B (2017): Pembrolizumab (Keytruda): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrose (TEN).
- Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 8: 3–5.

- Keller-Stanislawski B, Krafft H, Szalay G, Volkers P, Wolff-Holz E, Sudhop T, Riedel C, Stahl E (2017): Umbrella-, Basket-Studien und adaptive Studienansätze – Aspekte des Genehmigungsverfahrens der klinischen Prüfung.**
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 8: 28-31.
- Keller-Stanislawski B, Paeschke N (2017): Arzneimittelfälschungen.**
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 1185-1187.
- Kleinlützum D, Hanauer JDS, Muik A, Hanschmann KM, Kays SK, Ayala-Breton C, Peng KW, Mühlbach MD, Abel T, Buchholz CJ (2017): Enhancing the Oncolytic Activity of CD133-Targeted Measles Virus: Receptor Extension or Chimerism with Vesicular Stomatitis Virus Are Most Effective.**
Front Oncol 7: Article 127.
- Klimek L, Mahler V, Vieths S (2017): Interview auf dem 15. Internationalen Paul-Ehrlich-Seminar – Teil 1: Abteilung Allergologie: Staffelstab-Übergabe im PEI.**
Allergo J 26: 72-74.
- Köberle U, Stammschulte T, Mohl W, Peter HH, Keller-Stanislawski B, Gundert-Remy U (2017): SAPHO-Syndrom im Zusammenhang mit Adalimumab bei einem Patienten mit Morbus Crohn.**
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 8: 6-9.
- Kohlscheen S, Boenig H, Modlich U (2017): Promises and Challenges in Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy.**
Hum Gene Ther 28: 782-799.
- Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M (2017): Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective.**
BioDrugs 31: 83-91.
- Lacroix-Desmazes S, Scott DW, Goudemand J, Van Den Berg M, Makris M, Van Velzen AS, Santagostino E, Lillicrap D, Rosendaal FR, Hilger A, Sauna ZE, Oldenburg J, Mantovani L, Mancuso ME, Kessler C, Hay CR, Knoebel P, Di Minno G, Hoots K, Bok A, Brooker M, Buoso E, Mannucci PM, Peyvandi F (2017): Summary report of the First International Conference on inhibitors in haemophilia A.**
Blood Transfus 15: 568-576.
- Laiño J, Wangorsch A, Blanco F, Wolfheimer S, Krause M, Flaczek A, Möller TM, Tsai M, Galli S, Vieths S, Toda M, Scheurer S, Schülke S (2017): Targeting of Immune Cells by Dual TLR2/7 Ligands Suppresses Features of Allergic Th2 Immune Responses in Mice.**
J Immunol Res 2017: 7983217.
- Latorre-Rey LJ, Wintterle S, Dürring S, Kohlscheen S, Abel T, Schenk F, Wingert S, Rieger MA, Nieswandt B, Heinz N, Modlich U (2017): Targeting expression to megakaryocytes and platelets by lineage-specific lentiviral vectors.**
J Thromb Haemost 15: 341-355.
- Link EK, Brandmüller C, Suezer Y, Ameres S, Volz A, Moosmann A, Sutter G, Lehmann MH (2017): A synthetic human cytomegalovirus pp65-IE1 fusion antigen efficiently induces and expands virus specific T cells.**
Vaccine 35: 5131-5139.
- Mahler V, Aalto-Korte K, Alfonso JH, Bakker JG, Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bourke J, Bubaš M, Bulat P, Chaloupka J, Constandt L, Danielsen TE, Darlenski R, Dugonik A, Ettler K, Gimenez-Arnau A, Gonçalo M, Johansen JD, John SM, Kiec-Swierczynska M, Koch P, Kohánska V, Krecisz B, Lare Filon F, Ljubojevic S, Macan J, Marinovic B, Matura M, Mihatsch PW, Mijakoski D, Minov J, Pace J, Pesonen M, Ramada Rodilla JM, Rast H, Reljic V, Salavastria C, Schuster C, Schuttelaar ML, Simon D, Spiewak R, Jurakic Tončić R, Urbanček S, Valiukenė S, Weinert P, Wilkinson M, Uter W (2017): Occupational skin diseases: actual state analysis of patient management pathways in 28 European countries.**
J Eur Acad Dermatol Venereol 31: 12-30.
- Mahler V (2017): Umweltassoziierte dermatologische Erkrankungen.**
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 605-617.
- Mahler V, Klein C, Sager A, Zimmermann J (2017): House dust mite-specific immunotherapy with two licensed vaccines: Outcome under clinical routine conditions.**
Immun Inflamm Dis 5: 132-140.
- Manavski Y, Abel T, Hu J, Kleinlützum D, Buchholz CJ, Belz C, Augustin HG, Boon RA, Dimmeler S (2017): Endothelial transcription factor KLF2 negatively regulates liver regeneration via induction of activin A.**
Proc Natl Acad Sci U S A 114: 3993-3998.
- Maronna A, Psaior S, Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V (2017): Allergenic and microbiological hazards caused by skin markings during medical procedures?**
J Dtsch Dermatol Ges 15: 1034-1036.
- Mayr A, Hofner B, Waldmann E, Hepp T, Meyer S, Gefeller O (2017): An Update on Statistical Boosting in Biomedicine.**
Comput Math Methods Med 2017: 6083072.
- Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, Jakob T, Yazdi AS, Mahler V, Wagner N, Lippert U, Hillen U, Schwinn A, Pawlak M, Behnke N, Chauiche K, Chapman-Rothe N (2017): H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study.**
Clin Exp Allergy 47: 684-692.
- McAuley AJ, Sawatsky B, Ksiazek T, Torres M, Korva M, Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, von Messling V, Holbrook MR, Freiberg AN, Beasley DWC, Bente DA (2017): Cross-neutralisation of viruses of the tick-borne encephalitis complex following tick-borne encephalitis vaccination and/or infection.**
NPJ Vaccines 2: 5.

- Medvedev R, Ploen D, Spengler C, Elgner F, Ren H, Bunten S, Hildt E (2017): HCV-induced oxidative stress by inhibition of Nrf2 triggers autophagy and favors release of viral particles.**
Free Radic Biol Med 110: 300–315.
- Mellmann A, Spindler-Raffel E, Bletz S, Prax M, Bekeredjian-Ding I (2017): Genome Sequences of the First WHO Repository of Platelet Transfusion-Relevant Bacterial Reference Strains.**
Genome Announc 5: e00001–17.
- Mende A, Frech M, Riedel C (2017): Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014.**
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 795–803.
- Mentzer D (2017): Arzneimitteltwicklung in der Pädiatrie zehn Jahre nach Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung.**
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 8: 36–39.
- Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B (2017): Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015.**
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 8: 17–25.
- Meyer T, Schüttler CG, Straube E, Roß RS, Stürmer M, Jansen K, Buder S, Nick S, Hagedorn HJ, Bremer V, Brockmeyer NH (2017): Schnelltest-Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen in niedrigschwelligen Einrichtungen: Gemeinsame Stellungnahme des RKI, PEI und der DSTIG.**
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 245–254.
- Miranda-Garcia MA, Cichutek K, Bekeredjian-Ding I (2017): Wie lange bleibt der Kühlenschrank leer? Das Paul-Ehrlich-Institut analysierte die Lieferengpässe bei Reiseimpfstoffen.**
Dtsch Apoth Ztg 157: 24–29.
- Miranda-Garcia MA, Götz KB, Ruhaltinger D, Cichutek K, Bekeredjian-Ding I (2017): Lieferengpässe von Impfstoffen: Einblick in Zahlen und Hintergründe.**
Dtsch. Arztbl 114: A-844 / B-714 / C-700.
- Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, Schleef M, Schmeer M, Einsele H, Ivics Z, Hudecek M (2017): Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty-transposition from minicircle vectors.**
Leukemia 31: 186–194.
- Morgeaux S, Poirier B, Ragan CI, Wilkinson D, Arabin U, Guinet-Morlot F, Levis R, Meyer H, Riou P, Shaid S, Volokhov D, Tordo N, Chapsal JM (2017): Replacement of in vivo human rabies vaccine potency testing by in vitro glycoprotein quantification using ELISA – Results of an international collaborative study.**
Vaccine 35: 966–971.
- Muckenfuß H (2017): Arzneimittelfälschungen im Parallelhandel.**
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 1208–1213.
- Mühlebach MD, Hutzler S (2017): Development of Recombinant Measles Virus-Based Vaccines.**
Methods Mol Biol 1581: 151–168.
- Mühlebach MD (2017): Vaccine platform recombinant measles virus.**
Virus Genes 53: 733–740.
- Muić A, Reul J, Friedel T, Muth A, Hartmann KP, Schneider IC, Münch RC, Buchholz CJ (2017): Covalent coupling of high-affinity ligands to the surface of viral vector particles by protein trans-splicing mediates cell type-specific gene transfer.**
Biomaterials 144: 84–94.
- Narayananavari SA, Chilkunda SS, Ivics Z, Izsvák Z (2017): Sleeping Beauty transposition: from biology to applications.**
Crit Rev Biochem Mol Biol 52: 18–44.
- Nickel L, Seibel Y, Frech M, Sudhop T (2017): Änderungen des Arzneimittelgesetzes durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen.**
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 804–811.
- Oberle D, Pavel J, Keller-Stanislawski B (2017): Spontaneous reporting of suspected narcolepsy after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) in Germany.**
Pharmacopidemiol Drug Saf 26: 1321–1327.
- Oberle D, Pavel J, Mayer G, Geisler P, Keller-Stanislawski B, German Narcolepsy Study Group (2017): Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany.**
Sleep Med 34: 71–83.
- Offergeld R, Heiden M (2017): Selecting the Right Donors – Still a Challenge: Development of a Uniform Donor Questionnaire in Germany.**
Transfus Med Hemother 44: 255–262.
- Pablos I, Eichhorn S, Briza P, Asam C, Gartner U, Wolf M, Ebner C, Bohle B, Arora N, Vieths S, Ferreira F, Gadermaier G (2017): Proteomic profiling of the weed feverfew, a neglected pollen allergen source.**
Sci Rep 7: 6049.

Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, Angjeli E, Bergmann KC, Bønløkke JH, de Blay F, Devillier P, Ellis AK, Gerth van Wijk R, Hohlfeld J, Horak F, Jutel M, Jacobs RL, Jacobsen L, **Kaul S**, Larché M, Larenas-Linnemann D, Mösges R, Nolte H, Patel P, Peoples L, Rabin RL, Rather C, Salapatek AM, Sigsgaard T, Thaarup S, Yang J, Zieglmayer P, Zuberbier T, Demoly P (2017): Allergen Exposure Chambers (AEC): harmonizing current concepts and projecting the needs for the future - an EAACI Position Paper.

Allergy 72: 1035–1042.

Quick J, Grubaugh ND, Pullan ST, Claro IM, Smith AD, Gangavarapu K, Oliveira G, Robles-Sikisaka R, Rogers TF, Beutler NA, Burton DR, Lewis-Ximenez LL, de Jesus JG, Giovanetti M, Hill SC, Black A, Bedford T, Carroll MW, Nunes M, Alcantara LC Jr, Sabino EC, **Baylis SA**, Faria NR, Loose M, Simpson JT, Pybus OG, Andersen KG, Loman NJ (2017): Multiplex PCR method for MinION and Illumina sequencing of Zika and other virus genomes directly from clinical samples.

Nat Protoc 12: 1261–1276.

Rath B, Gidudu JF, Anyoti H, Bollweg B, Caubel P, Chen YH, Cornblath D, Fernandopulle R, Fries L, Galama J, Gibbs N, Grilli G, Grogan P, Hartmann K, Heininger U, Hudson MJ, Izurieta HS, Jevaji I, Johnson WM, Jones J, **Keller-Stanislawska B**, Klein J, Kohl K, Kokotis P, Li Y, Linder T, Oleske J, Richard G, Shafshak T, Vajdy M, Wong V, Sejvar J, Brighton Collaboration Bell's Palsy Working Group (2017): Facial nerve palsy including Bell's palsy: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data.

Vaccine 35: 1972–1983.

Ren H, Elgner F, Himmelsbach K, Akhras S, Jiang B, Medvedev R, Ploen D, **Hildt E** (2017): Identification of syntaxin 4 as an essential factor for the hepatitis C virus life cycle.

Eur J Cell Biol 96: 542–552.

Riess M, Fuchs NV, Idica A, Hamdorf M, Flory E, Pedersen IM, **König R** (2017): Interferons Induce Expression of SAMHD1 in Monocytes through Down-regulation of miR-181a and miR-30a.

J Biol Chem 292: 264–277.

Scarfè L, Brilliant N, Kumar JD, Ali N, Alrumayah A, Amali M, Barbellion S, Jones V, Niemeijer M, Potdevin S, Roussignol G, Vaganov A, Barbaric I, Barrow M, Burton NC, Connell J, Dazzi F, Edsbagge J, French NS, Holder J, Hutchinson C, Jones DR, Kalber T, Lovatt C, Lythgoe MF, Patel S, Patrick PS, Piner J, **Reinhardt J**, Ricci E, Sidaway J, Stacey GN, Starkey Lewis PJ, Sullivan G, Taylor A, Wilm B, Poptani H, Murray P, Goldring CEP, Park BK (2017): Preclinical imaging methods for assessing the safety and efficacy of regenerative medicine therapies.

NPJ Regen Med 2: 28.

Scheurer S, Toda M (2017): Epicutaneous immunotherapy. **Allergol Immunopathol (Madr)** 45:25–29.

Schlüter O, Rumpold B, **Holzhauser T**, Roth A, Vogel RF, Quasigroch W, Vogel S, Heinz V, Jäger H, Bandick N, Kulling S, Knorr D, Steinberg P, Engel KH (2017): Safety aspects of the production of foods and food ingredients from insects.

Mol Nutr Food Res 61: 1600520.

Schott K, König R (2017): Picking the Survivor! CRISPR Reveals HIV Dependency Factors.

Trends Microbiol 25: 243–245.

Schülke S, Kuttich K, Wolfheimer S, Duschek N, Wangorsch A, Reuter A, Briza P, Pablos I, Gadermaier G, Ferreira F, Vieths S, Toda M, Scheurer S (2017): Conjugation of wildtype and hypoallergenic mugwort allergen Art v 1 to flagellin induces IL-10-DC and suppresses allergen-specific TH2-responses in vivo.

Sci Rep 7: 11782.

Schutte K, Szczepanska A, Halder M, **Cussler K**, Sauer UG, Stirling C, Uhrlrich S, Wilk-Zasadna I, John D, Bopst M, Garbe J, Glansbeek HL, Levis R, Serreyn PJ, Smith D, Stickings P (2017): Modern science for better quality control of medicinal products "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals": The report of an EPAA workshop.

Biologics 48: 55–65.

Shydlovskyi S, Zienert AY, Ince S, Dovengerds C, Hohendahl A, Darganzanli JM, Blum A, Günther SD, Kladt N, Stürzl M, Schauss AC, Kutsch M, Roux A, **Praefcke GJK**, Herrmann C (2017): Nucleotide-dependent farnesyl switch orchestrates polymerization and membrane binding of human guanylate-binding protein 1.

Proc Natl Acad Sci U S A 114: E5559–E5568.

Sissoko D, Keïta M, Diallo B, Aliabadi N, Fitter DL, Dahl BA, Akoi Bore J, Raymond Koundouno F, Singetheran K, Meisel S, **Enkirch T**, Mazzarelli A, Amburgey V, Faye O, Alpha Sall A, Magassouba N, Carroll MW, Anglaret X, Malvy D, Formenty P, Bruce Aylward R, Keïta S, Harouna Djingarey M, Loman NJ, Günther S, Duraffour S (2017): Ebola Virus Persistence in Breast Milk After No Reported Illness: A Likely Source of Virus Transmission From Mother to Child.

Clin Infect Dis 64: 513–516.

Soonthornvacharin S, Rodriguez-Frandsen A, Zhou Y, Galvez F, Huffmaster NJ, Tripathi S, Balasubramaniam VR, Inoue A, de Castro E, Moulton H, Stein DA, Sánchez-Aparicio MT, De Jesus PD, Nguyen Q, **König R**, Krogan NJ, García-Sastre A, Yoh SM, Chanda SK (2017): Systems-based analysis of RIG-I-dependent signalling identifies KHSRP as an inhibitor of RIG-I receptor activation.

Nat Microbiol 2: 17022.

- Spindler-Raffel E, Benjamin RJ, McDonald CP, Ramirez-Arcos S, Aplin K, Bekeredjian-Ding I, de Korte D, Gabriel C, Gathof B, Hanschmann KM, Hourfar K, Ingram C, Jacobs MR, Keil SD, Kou Y, Lambrecht B, Marcelis J, Mukhtar Z, Nagumo H, Niekerk T, Rojo J, Marschner S, Satake M, Seltsam A, Seifried E, Sharafat S, Störmer M, Süßner S, Wagner SJ, Yomtovian R** for the ISBT Working Party Transfusion-Transmitted Infectious Diseases (WP-TTID) Subgroup on Bacteria (2017): *Enlargement of the WHO international repository for platelet transfusion-relevant bacteria reference strains.* **Vox Sang** 112: 713–722.
- Spiric J, Reuter A, Rabin RL (2017): *Mass spectrometry to complement standardization of house dust mite and other complex allergenic extracts.* **Clin Exp Allergy** 47: 604–617.
- Spiric J, Schulenborg T, Schwaben L, Engin AM, Karas M, Reuter A (2017): *Model for Quality Control of Allergen Products with Mass Spectrometry.* **J Proteome Res** 16: 3852–3862.
- Stefanska AM, Distlerová D, Musaus J, Olski TM, Dunder K, Salmonson T, Mentzer D, Müller-Berghaus J, Hemmings R, Vesely R (2017): *Extrapolation in the development of paediatric medicines: examples from approvals for biological treatments for paediatric chronic immune-mediated inflammatory diseases.* **Arch Dis Child** 102: 952–957.
- Streit R (2017): *Der Herceptin-Fall: Ein Fälschungsfall von Arzneimitteln größerer Ausmaßes.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 60: 1203–1207.
- Sudhop T, Krafft H (2017): *Klinische Prüfung von Arzneimitteln.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 60: 793–794.
- Suripatanasomboon A, Herberth S, Alwood EG, Häweker H, Müller B, Shahriari M, Zienert AY, Marin B, Robatzek S, Praefcke GJK, Ayscough KR, Hüskamp M, Schellmann S (2017): *Disruption of the plant-specific CFS1 gene impairs autophagosome turnover and triggers EDS1-dependent cell death.* **Sci Rep** 7: 8677.
- Tegtmeyer N, Wessler S, Necchi V, Rohde M, Harrer A, Rau TT, Asche CI, Boehm M, Loessner H, Figueiredo C, Naumann M, Palmisano R, Solcia E, Ricci V, Backert S (2017): *Helicobacter pylori Employs a Unique Basolateral Type IV Secretion Mechanism for CagA Delivery.* **Cell Host Microbe** 22: 552–560.
- Tönjes RR (2017): *Assays: Methods for detection of PERV.* **Xenotransplantation** 24:e12365.
- Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber B, Worm M, Werfel T, Jappe U, Biedermann T, Schmitt J, Brehler R, Kleinheinz A, Kleine-Tebbe J, Brüning H, Ruëff F, Ring J, Saloga J, Schäkel K, Holzhauser T, Vieths S, Simon Jan C (2017): *BASALITrial: Double blind placebo controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch related soy allergy.* **Allergy** 72: 1243–1253.
- Uebel J, Stein C, Nguyen MT, Schneider A, Kleinert F, Tichá O, Bierbaum G, Götz F, Bekeredjian-Ding I (2017): *Antigen delivery to dendritic cells shapes human CD4+ and CD8+ T cell memory responses to *Staphylococcus aureus*.* **PLOS Pathog** 13:e1006387.
- Ungerechts G, Engeland CE, Buchholz CJ, Eberle J, Fechner H, Geletneky K, Holm PS, Kreppel F, Kühnel F, Lang KS, Leber MF, Marchini A, Moehler M, Mühlbach MD, Rommelare J, Springfield C, Lauer UM, Nettelbeck DM (2017): *Virotherapy Research in Germany: From Engineering to Translation.* **Hum Gene Ther** 28: 800–819.
- Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, Ballmer-Weber B, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher A, Chowdhury MMU, Cooper SM, Czarnecka-Operacz M, Dugonik A, Gallo R, Giménez-Arnau A, Johansen JD, John SM, Kieć-Świerczyńska M, Krecisz B, Larese Filon F, Mahler V, Pesonen M, Rustemeyer T, Sadowska-Przytocka A, Sánchez-Pérez J, Schliemann S, Schuttelaar ML, Simon D, Spiewak R, Valiukeviciene S, Weisshaar E, White IR, Wilkinson SM (2017): *European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14.* **J Eur Acad Dermatol Venereol** 31: 1516–1525.
- Vasieva O, Cetiner S, Savage A, Schumann GG, Bubb VJ, Quinn J (2017): *Potential impact of primate-specific SVA retrotransposons during the evolution of human cognitive function.* **Trends Evol Biol** 6: 6514.
- Vieths S, Steinberg P (2017): *Nahrungsergänzungsmittel: Fluch oder Segen? Aktuelle Entwicklungen und bestehende Herausforderungen.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 60: 257–259.
- Volz-Zang C, Ruhaltinger D (2017): *Vaccine Safety Net der WHO – PEI-Website unter den weltweit zuverlässigen Internetadressen zur Sicherheit von Impfstoffen gelistet.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 8: 26–28.
- von Aschen H, Krafft H (2017): *Das EU-Portal: Aufgaben, Bedeutung, Funktion.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 60: 812–816.

Wagner J, Pfannenstiel V, Waldmann A, Bergs JWJ, Brill B, Huenecke S, Klingebiel T, Rödel F, **Buchholz CJ**, Wels WS, Bader P, Ullrich E (2017): *A Two-Phase Expansion Protocol Combining Interleukin (IL)-15 and IL-21 Improves Natural Killer Cell Proliferation and Cytotoxicity against Rhabdomyosarcoma.*
Front Immunol 8: 676.

Wang X, Herzog RW, Byrne BJ, Kumar SRP, **Zhou Q, Buchholz CJ**, Biswas M (2017): *Immune Modulatory Cell Therapy for Hemophilia B Based on CD20-Targeted Lentiviral Gene Transfer to Primary B Cells.*
Mol Ther Methods Clin Dev 5: 76–82.

Wang Y, Pryputniewicz-Dobrinska D, Nagy E, Kaufman CD, Singh M, Yant S, Wang J, Dalda A, Kay MA, Ivics Z, Izsvák Z (2017): *Regulated complex assembly safeguards the fidelity of Sleeping Beauty transposition.*
Nucleic Acids Res 45: 311–326.

Wangorsch A, Jamin A, Lidholm J, Gräni N, Lang C, Ballmer-Weber B, Vieths S, Scheurer S (2017): *Identification and implication of an allergenic PR-10 protein from walnut in birch pollen associated walnut allergy.*
Mol Nutr Food Res 61: 1600902.

Wanko R, **Unkelbach U** (2017): *Europäisches Netzwerk der offiziellen Arzneimittelkontrolllaboratorien: Internationale Laborarbeitsgruppe zur Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen und anderen illegalen Arzneimitteln.*
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 1221–1227.

Warburton KL, Uter W, Geier J, Spiewak R, **Mahler V**, Crépy MN, Schuttelaar ML, Bauer A, Wilkinson M (2017): *Patch testing with rubber series in Europe: a critical review and recommendation.*
Contact Dermatitis 76: 195–203.

Weber C, Berberich E, von Rhein C, Henß L, Hildt E, Schnierle BS (2017): *Identification of Functional Determinants in the Chikungunya Virus E2 Protein.*
PLOS Negl Trop Dis 11: e0005318.

Weber G (2017): *Bund-Länder-Arbeitsgruppe Arzneimittelfälschungen.*
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 1240–1244.

Weisser K, Matheis W, Keller-Stanislawska B (2017): *Entwicklung eines PBTK-Modells für die Risikobewertung der Aluminiumexposition aus Adjuvanzen.*
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 8: 26–29.

Weisser K, Stübner S, **Matheis W**, Huisenga W (2017): *Towards toxicokinetic modelling of aluminium exposure from adjuvants in medicinal products.*
Regul Toxicol Pharmacol 88: 310–321.

Wittstock M, Streit R (2017): *Die Arbeitsgruppe der Vollzugsbeamten (WGEO): Das europäische Netzwerk der Arzneimittelbehörden zur Bekämpfung der Arzneimittelkriminalität.*
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60: 1228–1232.

Zimmer J, Bonertz A, Vieths S (2017): *Quality requirements for allergen extracts and allergoids for allergen immunotherapy.*
Allergol Immunopathol (Madr) 45 Suppl 1: 4–11.

Zimmer J, Döring S, Strecker D, Trösemeier JH, Hanschmann KM, Führer S, Vieths S, Kaul S (2017): *Minor allergen patterns in birch pollen allergen products – A question of pollen?*
Clin Exp Allergy 47: 1079–1091.

Publikationen 2018

Publications 2018

Abbot S, Agbanya F, Ahlfors JE, Baghbaderani BA, Bartido S, Bharti K, Burke C, Carlsson B, Cavagnaro J, Creasey A, DiGiusto D, Francissen K, Gaffney A, Goldring C, Gorba T, Griffiths E, Hanatani T, Hayakawa T, Heki T, Hoogendoorn K, Kawamata S, Kimura H, Kirkeby A, Knezevic I, Lebkowski J, Lin S, Lin-Gibson S, Lubiniecki A, O'Shea O, Pera M, Petricciani J, Pigeau G, Ratcliffe A, Sato Y, Schumann GG, Shingleton W, Stacey Chair G, Sullivan S, Svendsen CN, Trouvin JH, Vandeputte J, Yuan BZ, Zoon K (2018): *Report of the international conference on manufacturing and testing of pluripotent stem cells.*

Biologics 56: 67–83.

Aga E, Mukherjee A, Rane D, More V, Patil T, van Zandbergen G, Solbach W, Dandapat J, Tackenberg H, Ohms M, Sarkar A, Laskay T (2018): *Type-1 interferons prolong the lifespan of neutrophils by interfering with members of the apoptotic cascade.*

Cytokine 112: 21–26.

Anzaghe M, Schülke S, Scheurer S (2018): *Virus-Linke Particles as Carrier Systems to Enhance Immunomodulation in Allergen Immunotherapy.*
Curr Allergy Asthma Rep 18: 71.

Arens K, Filippis C, Kleinfelder H, Goetzee A, Crauwels P, Reichmann G, Waibler Z, Bagola K, van Zandbergen G (2018): *Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapeutics Differentially Affect Leishmania Infection of Human Macrophages.*

Front Immunol 9: 1772.

Barkholt L, Voltz-Girolt C, Raine J, Salmonson T, Schüssler-Lenz M (2018): *Regulatory watch: European regulatory experience with advanced therapy medicinal products.*

Nat Rev Drug Discov Nov 30 [Epub ahead of print].

Baylis SA, McCulloch E, Wallace P, Donoso Mantke O, Niedrig M, Blümel J, Yue C, Nübling CM (2018): *External Quality Assessment (EQA) of Molecular Detection of Zika Virus: Value of the 1st World Health Organization International Standard.*

J Clin Microbiol 56: e01997–17.

Bekeredjian-Ding I (2018): *Impfstoffentwicklung zur Prävention nosokomialer Infektionen.*

Arzneiverordnung in der Praxis 45: 4–12.

Blümel J, Ma J (2018): *Proceedings of the 2017 Viral Clearance Symposium, Session 3: Resin Lifetime.*

PDA J Pharm Sci Technol 72: 488–497.

Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Roeder M, Rosenfeld L, Hartmann O, Niggemann B, Beyer K (2019): *Efficacy, safety, and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children.*

J Allergy Clin Immunol Pract 7:478–491.e10.

Bodmer BS, Fiedler AH, Hanauer JRH, Prüfer S, Mühlbach MD (2018): *Live-attenuated bivalent measles virus-derived vaccines targeting Middle East respiratory syndrome coronavirus induce robust and multifunctional T cell responses against both viruses in an appropriate mouse model.*

Virology 521: 99–107.

Bonertz A, Roberts G, Hoefnagel M, Timon M, Slater J, Rabin R, Bridgewater J, Pini C, Pfaar O, Akdis C, Goldstein J, Poulsen LK, van Ree R, Rhyner C, Barber D, Palomares O, Sheikh A, Pawankar R, Hamerlijnck D, Klimek L, Agache I, Angier E, Casale T, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno G, Sturm G, Maria Varga E, van Wijk RG, Bonini S, Muraro A, Vieths S (2018): *Challenges in the implementation of EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products.*

Allergy 73: 64–76.

Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M, Timon M, Pini C, Pfaar O, Sheikh A, Ryan D, Akdis C, Goldstein J, Poulsen LK, van Ree R, Rhyner C, Barber D, Palomares O, Pawankar R, Hamerlijnck D, Klimek L, Agache I, Angier E, Casale T, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno G, Sturm G, Varga EM, van Wijk RG, Bonini S, Muraro A, Vieths S (2018): *Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI Allergy Guidelines Project.*

Allergy 73: 816–826.

Brendel C, Rothe M, Santilli G, Charrier S, Stein S, Kunkel H, Abriss D, Müller-Kuller U, Gaspar B, Modlich U, Galy A, Schambach A, Thrasher AJ, Grez M (2018): *Non-Clinical Efficacy and Safety Studies on G1XCGD, a Lentiviral Vector for Ex Vivo Gene Therapy of X-Linked Chronic Granulomatous Disease.*

Hum Gene Ther Clin Dev 29: 69–79.

- Cai C, Koch B, Morikawa K, Suda G, Sakamoto N, Rueschenbaum S, Akhras S, Dietz J, Hildt E, Zeuzem S, Welsch C, Lange CM (2018): *Macrophage-Derived Extracellular Vesicles Induce Long-Lasting Immunity Against Hepatitis C Virus Which Is Blunted by Polyunsaturated Fatty Acids.* *Front Immunol* 9: 723.
- Cazzaniga S, Apfelbacher C, Diepgen T, Ofenloch RF, Weisshaar E, Molin S, Bauer A, Mahler V, Elsner P, Schmitt J, Ballmer-Weber BK, Spring P, Naldi L, Borradori L, Simon D, CARPE study groups of Germany and Switzerland (2018): Patterns of chronic hand eczema: a semantic map analysis of the CARPE registry data. *Br J Dermatol* 178: 229–237.
- Clauss J, Obenaus M, Miskey C, Ivics Z, Izsvák Z, Uckert W, Bunse M (2018): Efficient Non-Viral T-Cell Engineering by Sleeping Beauty Minicircles Diminishing DNA Toxicity and miRNAs Silencing the Endogenous T-Cell Receptors. *Hum Gene Ther* 29: 569–584.
- Datema MR, van Ree R, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Fernández-Perez C, Fritsche P, Gislason D, Hoffmann-Sommergruber K, Jedrzejczak-Czechowicz M, Jongejan L, Knulst AC, Kowalski M, Kralimarkova TZ, Le TM, Lidholm J, Papadopoulos NG, Popov TA, Del Prado N, Purohit A, Reig I, Seneviratne SL, Sinaniotis A, Versteeg SA, Vieths S, Zwiderman AH, Clare Mills EN, Fernández-Rivas M, Ballmer-Weber B (2018): CRD and beyond: multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy* 73: 549–559.
- Denner J, Godehardt AW, Tönjes RR: *Infektionsrisiken und mikrobiologische Sicherheit.* In: Jochen Sautermeister (Hrsg.): *Tierische Organe in menschlichen Körpern. Biomedizinische, kulturwissenschaftliche, theologische und ethische Zugänge zur Xenotransplantation.* Paderborn: mentis, 2018. S. 45–63, ISBN 978-3-95743-011-3
- Donoso Mantke O, McCulloch E, Wallace PS, Yue C, Baylis SA, Niedrig M (2018): External Quality Assessment (EQA) for Molecular Diagnostics of Zika Virus: Experiences from an International EQA Programme, 2016–2018. *Viruses* 10: E491.
- Ecker A, Mariz S, Naumann-Winter F, Norga K, Barisic I, Girard T, Tomasi P, Mentzer D, Sepodes B (2018): Comparative analysis of the scope of European Union paediatric investigation plans with corresponding orphan designations. *Arch Dis Child* 103: 427–430.
- Elgner F, Hildt E, Bender D (2018): Relevance of Rab Proteins for the Life Cycle of Hepatitis C Virus. *Front Cell Dev Biol* 6: 166.
- Elgner F, Sabino C, Basic M, Ploen D, Grünweller A, Hildt E (2018): Inhibition of Zika Virus Replication by Silvestrol. *Viruses* 10: 149.
- Froeschen F, Gajdiss M, Uebel J, Meilaender A, Hoerauf A, Exner M, Molitor E, Bierbaum G, Engelhart S, Bekeredjian-Ding I (2018): Rapid monitoring of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospital departments by repetitive element palindromic polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 99: 208–217.
- Funk MB, Heiden M, Willkommen H, Apfelbacher M, Bauerfeind U, Bekeredjian-Ding I, Blümel J, Burger R, Doll M, Gröner A, Gürtler L, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Pauli G, Schlenkrich U, Schottstedt V, Seitz R, Stahl D, Strobel J (2018): Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit: Pathogen-Inaktivierungssysteme für Thrombozytenkonzentrate – Stellungnahme. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61: 874–893.
- Gabner S, Ertl R, Velde K, Renner M, Jenner F, Egerbacher M, Hlavaty J (2018): Cytokine-induced interleukin-1 receptor antagonist protein expression in genetically engineered equine mesenchymal stem cells for osteoarthritis treatment. *J Gene Med* 20: e3021.
- Gasparics A, Kókény G, Fintha A, Bencs R, Mózes MM, Ágoston EI, Buday A, Ivics Z, Hamar P, Györffy B, Rosivall L, Sebe A (2018): Alterations in SCAI Expression during Cell Plasticity, Fibrosis and Cancer. *Pathol Oncol Res* 24: 641–651.
- Geier J, Bauer A, Becker D, Brehler R, Breit R, Dickel H, Hofmann S, Kapp A, Lehmann P, Mahler V, Molin S (2018): Recommendations for photopatch testing by the Photopatch Test Working Group of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *J Dtsch Dermatol Ges* 16: 1363–1364.
- Glitscher M, Himmelsbach K, Woyniak K, Johne R, Reuter A, Spiric J, Schwaben L, Grünweller A, Hildt E (2018): Inhibition of Hepatitis E Virus Spread by the Natural Compound Silvestrol. *Viruses* 10: 301.
- Godehardt AW, Petkov S, Gulich B, Fischer N, Niemann H, Tönjes RR (2018): Comparative gene expression profiling of pig - derived iPSC - like cells: Effects of induced pluripotency on expression of porcine endogenous retrovirus (PERV). *Xenotransplantation* 25: e12429.
- Gogesch P, Schülke S, Scheurer S, Mühlbach MD, Waibler Z (2018): Modular MLV-VLPs co-displaying ovalbumin peptides and GM-CSF effectively induce expansion of CD11b+ APC and antigen-specific T cell responses in vitro. *Mol Immunol* 101: 19–28.

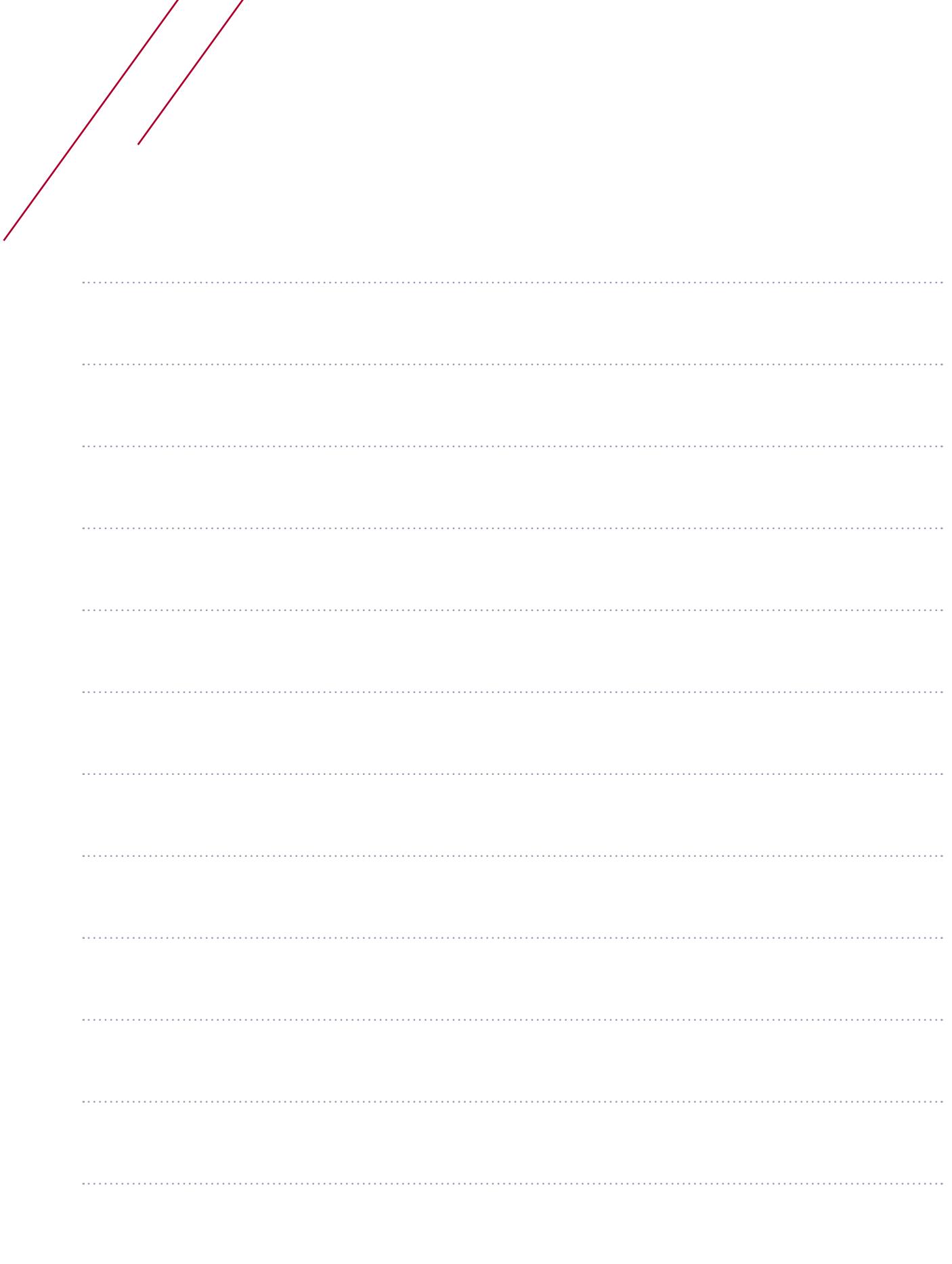
- Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel D, **Baylis SA**, Corman VM, Noceń E, Piotrowski D, Antoniewicz-Papis J, Łętowska M (2018): *Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland.* *Transfusion* **58:** 1245–1253.
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Koehli A, **Mahler V**, Spindler T, Lange L, Bilò MB, Papadopoulos NG, Hourihane JOB, Lang R, Fernández-Rivas M, Christoff G, Cichocka-Jarosz E, Worm M (2018): *Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register.* *J Allergy Clin Immunol Pract* **6:** 1898–1906.
- Halder M, Depraetere H, Delannois F, Akkermans A, Behr-Gross ME, Bruysters M, Dierick JF, Jungbäck C, Kross I, Metz B, Pennings J, Rigsby P, Riou P, **Balks E**, Dobly A, Leroy O, Stirling C (2018): *Recommendations of the VAC2VAC workshop on the design of multi-centre validation studies.* *Biologics* **52:** 78–82.
- Hanauer JDS, Rengstl B, Kleinlützum D, Reul J, Pfeiffer A, Friedel T, Schneider IC, Newrzela S, Hansmann ML, Buchholz CJ, Muik A (2018): *CD30-targeted oncolytic viruses as novel therapeutic approach against classical Hodgkin lymphoma.* *Oncotarget* **9:** 12971–12981.
- Hartmann J, Münch RC, Freiling RT, Schneider IC, Dreier B, **Samukange W**, Koch J, Seeger MA, Plückthun A, Buchholz CJ (2018): *A Library-Based Screening Strategy for the Identification of DARPin as Ligands for Receptor-Targeted AAV and Lentiviral Vectors.* *Mol Ther Methods Clin Dev* **10:** 128–143.
- Hepbildikler S, Johnson SA, **Blümel J** (2018): *Viral Clearance Symposium 2017: Proceedings of the 2017.* *PDA J Pharm Sci Technol* **72:** 525–530.
- Heymans L, Huber M, Paeschke N, Palissa H, **Keller-Stanislawski B** (2018): *Schulungsmaterial zur Minimierung von Arzneimittelrisiken.* *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **61:** 1088–1092.
- Himmelsbach K, Bender D, Hildt E (2018): *Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus.* *Emerg Microbes Infect* **7:** 196.
- Himmelsbach K, Hildt E (2018): *Identification of various cell culture models for the study of Zika virus.* *World J Virol* **7:** 10–20.
- Holstein M, Mesa-Nuñez C, **Miskey C**, Almarza E, Poletti V, Schmeer M, Grueso E, Ordóñez Flores JC, Kobelt D, Walther W, Aneja MK, Geiger J, Bonig HB, Izsvák Z, Schleef M, Rudolph C, Mavilio F, Bueren JA, Guenechea G, Ivics Z (2018): *Efficient Non-viral Gene Delivery into Human Hematopoietic Stem Cells by Minicircle Sleeping Beauty Transposon Vectors.* *Mol Ther* **26:** 1137–1153.
- Holzhauser T (2018): *Protein or No Protein? Opportunities for DNA-Based Detection of Allergenic Foods.* *J Agric Food Chem* **66:** 9889–9894.
- Hourfar K, Eberle J, Müller M, Nübling M, Chudy M, Kress J, Gürtler L, Mayr-Wohlfart U, Schrezenmeier H, Hellmann I, Luhm J, Kraas S, Ringwald J, Gubbe K, Frank K, Karl A, Tonn T, Jaeger M, Sireis W, Seifried E, Schmidt M (2018): *Human immunodeficiency virus 1 dual-target nucleic acid technology improves blood safety: 5 years of experience of the German Red Cross blood donor service Baden-Württemberg-Hessen.* *Transfusion* **58:** 2886–2893.
- Hudecek M, Ivics Z (2018): *Non-viral therapeutic cell engineering with the Sleeping Beauty transposon system.* *Curr Opin Genet Dev* **52:** 100–108..
- Jaguva Vasudevan AA, Kreimer U, Schulz WA, Krikoni A, **Schumann GG**, Häussinger D, Münk C, Göring W (2018): *APOBEC3B Activity Is Prevalent in Urothelial Carcinoma Cells and Only Slightly Affected by LINE-1 Expression.* *Front Microbiol* **9:** 2088.
- Juhl D, Nowak-Göttl U, **Blümel J**, Görg S, Hennig H (2018): *Lack of evidence for the transmission of hepatitis E virus by coagulation factor concentrates based on seroprevalence data.* *Transfus Med* **28:** 427–432.
- Kaiser M, Delaune D, Chazouillères O, **Blümel J**, Roque-Afonso AM, **Baylis SA** (2018): *A World Health Organization Human Hepatitis E Virus Reference Strain Related to Similar Strains Isolated from Rabbits.* *Genome Announc* **6:** e00292–18.
- Kamp C, **Blümel J**, Baylis SA, Bekeredjian-Ding I, Chudy M, Heiden M, Henseler O, **Keller-Stanislawski B**, de Vos AS, Funk MB (2018): *Impact of hepatitis E virus testing on the safety of blood components in Germany - results of a simulation study.* *Vox Sang* **113:** 811–813.
- Karra D, Regourd E, Costanzo A (2018): *Collaborative study for the establishment of human immunoglobulin BRP replacement batches.* *Pharmer Bio Sci Notes* **2018:** 37–61.

- Kasonta R, Mauritz J, Spohr C, Sauter-Louis C, Duchow K, Cussler K, Holsteg M, Bastian M** (2018): *Bovine Neonatal Pancytopenia-Associated Alloantibodies Recognize Individual Bovine Leukocyte Antigen 1 Alleles.* **Front Immunol** 9: 1902.
- Keipert C, Jonker CJ, van den Berg HM, Hilger A** (2018): *Clinical trials and registries in haemophilia: Opponents or collaborators? Comparison of PUP data derived from different data sources.* **Haemophilia** 24: 420–428.
- Khan AS, Benetti L, Blümel J, Deforce D, Egan WM, Knezevic I, Krause PR, Mallet L, Mayer D, Minor PD, Neels P, Wang G** (2018): *Report of the international conference on next generation sequencing for adventitious virus detection in biologicals.* **Biologics** 55: 1–16.
- Kirsch-Stefan N, Ziegele B** (2018): ATMP: kompetent versorgt am PEI. **Pharmazeutische Medizin** 20: 50–55.
- Kochhar S, Excler JL, Bok K, Gurwith M, McNeil MM, Seligman SJ, Khuri-Bulos N, Klug B, Laderoute M, Robertson JS, Singh V, Chen RT, Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) (2018): Defining the interval for monitoring potential adverse events following immunization (AEFIs) after receipt of live viral vectored vaccines.** **Vaccine** Nov 26 [Epub ahead of print].
- König R** (2018): Virulence Profile: Renate König. **Virulence** 9: 278–280.
- Krackhardt AM, Anliker B, Hildebrandt M, Bachmann M, Eichmüller SB, Nettelbeck DM, Renner M, Uharek L, Willimsky G, Schmitt M, Wels WS, Schüssler-Lenz M** (2018): *Clinical translation and regulatory aspects of CAR/TCR-based adoptive cell therapies-the German Cancer Consortium approach.* **Cancer Immunol Immunother** 67: 513–523.
- Kretzschmar E, Muckenfuss H, Pfleiderer M** (2018): *Official batch control of influenza vaccines: Is it still useful?* **Vaccine** 36: 2364–2370.
- Krut O, Bekeredjian-Ding I** (2018): *Contribution of the Immune Response to Phage Therapy.* **J Immunol** 200: 3037–3044.
- Kuhnhenn L, Jiang B, Kubesch A, Zeuzem S, Sarrazin C, Hildt E, Peiffer KH** (2018): *Editorial: HBsAg serum levels in HBeAg-negative chronic HBV infection—is it a matter of genotype? Authors' reply.* **Aliment Pharmacol Ther** 48: 103–104.
- Kuhnhenn L, Jiang B, Kubesch A, Zeuzem S, Sarrazin C, Hildt E, Peiffer KH** (2018): *Letter: impact of HBV genotypes and PC/BCP mutations on serum HBsAg levels in Chinese HBeAg negative patients—Authors' reply.* **Aliment Pharmacol Ther** 48: 238–239.
- Lang-Yona N, Kunert AT, Vogel L, Kampf CJ, Bellinghausen I, Saloga J, Schink A, Ziegler K, Lucas K, Schuppan D, Pöschl U, Weber B, Fröhlich-Nowoisky J** (2018): *Fresh water, marine and terrestrial cyanobacteria display distinct allergen characteristics.* **Sci Total Environ** 612: 767–774.
- Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, Pföhler C, Staubach P, Treudler R, Wedi B, Magerl M** (2018): *Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence.* **J Allergy Clin Immunol** 141: 638–649.
- Mayr A, Weinhold L, Hofner B, Titze S, Gefeller O, Schmid M** (2018): *The betaboost package—a software tool for modelling bounded outcome variables in potentially high-dimensional epidemiological data.* **Int J Epidemiol** 47: 1383–1388.
- Mazzucchelli G, Holzhauser T, Cirkovic-Velickovic T, Diaz-Perales A, Molina E, Roncada P, Rodrigues P, Verhoeckx K, Hoffmann-Sommergruber K** (2018): *Current (food) Allergenic Risk Assessment: Is It Fit for Novel Foods? Status Quo and Identification of Gaps.* **Mol Nutr Food Res** 62: 1700278.
- Mentzer D** (2018): *Die EU-Kinderarzneimittelverordnung von 2007: eine Erfolgsgeschichte!?* **Drug Res (Stuttg)** 68: 19–20.
- Mentzer D, Keller-Stanislawska B, Ott JJ, Krause G** (2018): *Digitalisierung: Epidemiologische Studie mit App-basierter Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 9: 30–32.
- Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawska B** (2018): *Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 9: 17–24.
- Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawska B** (2018): *Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016.* **Euro Surveill** 23: 17-00468.
- Miller L, Ringler E, Kistner KM, Waibler Z, ABIRISK Consortium** (2018): *Human Dendritic Cells Synergistically Activated by FVIII Plus LPS Induce Activation of Autologous CD4+ T Cells.* **Thromb Haemost** 118: 688–699.

- Milligan GN, Schnierle BS, McAuley AJ, Beasley DWC (2018): *Defining a correlate of protection for chikungunya virus vaccines*. *Vaccine Nov 15 [Epub ahead of print]*.
- Müller S, Funk MB (2018): *Sicherheit von und Versorgung mit Blutprodukten - unzutreffende Informationen in den Medien*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 24-25*.
- Müller S, Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Keller-Stanislawski B, Funk MB (2018): *Mortalität, Morbidität und assoziierte Folgen perioperativer Bluttransfusionen orthopädischer Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz: ein systematischer Review*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 35-37*.
- Müller S, Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Pavel J, Keller-Stanislawski B, Funk MB (2018): *Mortality, Morbidity and Related Outcomes Following Perioperative Blood Transfusion in Patients with Major Orthopaedic Surgery: A Systematic Review*. *Transfus Med Hemother 45: 355-367*.
- Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Keller-Stanislawski B (2018): *Sicherheit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV)*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 17-23*.
- Oberle D, Mentzer D, Keller-Stanislawski B (2018): *Evaluation des Sicherheitsprofils eines Meningokokken-B-Impfstoffs auf Basis von Daten der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 25-33*.
- Oosterhaven JAF, Uter W, Auberger W, Armario-Hita JC, Ballmer-Weber BK, Bauer A, Czarnecka-Operacz M, Elsner P, Garcia-Gavín J, Giménez-Arnau AM, John SM, Krecisz B, Mahler V, Rustemeyer T, Sadowska-Przytocka A, Sanchez-Perez J, Simon D, Valiukeviciene S, Weisshaar E, Schuttelaar MLA, ESSCA Working Group (2019): European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): *contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis*. *Contact Dermatitis 80: 263-272*.
- Osei Kuffour E, Schott K, Jaguva Vasudevan AA, Holler J, Schulz WA, Lang PA, Lang KS, Kim B, Häussinger D, König R, Münk C (2018): *USP18 (UBP43) Abrogates p21-Mediated Inhibition of HIV-1*. *J Virol 92: e00592-18*.
- Pablos I, Eichhorn S, Machado Y, Briza P, Neunkirchner A, Jahn-Schmid B, Wildner S, Soh WT, Ebner C, Park JW, Pickl WF, Arora N, Vieths S, Ferreira F, Gadermaier G (2018): *Distinct epitope structures of defensin-like proteins linked to proline-rich regions give rise to differences in their allergenic activity*. *Allergy 73: 431-441*.
- Pastor M, Johnen S, Harmening N, Quiviger M, Pailloux J, Kropp M, Walter P, Ivics Z, Izsvák Z, Thumann G, Scherman D, Marie C (2018): *The Antibiotic-free pFAR4 Vector Paired with the Sleeping Beauty Transposon System Mediates Efficient Transgene Delivery in Human Cells*. *Mol Ther Nucleic Acids 11: 57-67*.
- Pfeffermann K, Dörr M, Zirkel F, von Messling V (2018): *Morbillivirus Pathogenesis and Virus-Host Interactions*. *Adv Virus Res 100: 75-98*.
- Pfeiffer A, Thalheimer FB, Hartmann S, Frank AM, Bender RR, Danisch S, Costa C, Wels WS, Modlich U, Stripecke R, Verhoeven E, Buchholz CJ (2018): *In vivo generation of human CD19-CAR T cells results in B cell depletion and signs of cytokine release syndrome*. *EMBO Mol Med 10: e9158*.
- Pötzsch K, Oberle D, Hoffelner M, Stoll H, Ruhaltiner D, Heiden M (2018): *Online-Befragung zur Sicherheit für Blutspendende*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 34-35*.
- Pomés A, Davies JM, Gadermaier G, Hilger C, Holzhauser T, Lidholm J, Lopata AL, Mueller GA, Nandy A, Radauer C, Chan SK, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Thomas WR, Chapman MD, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Raulf M, Goodman RE, WHO IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee (2018): *WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language*. *Mol Immunol 100: 3-13*.
- Praefcke GJK (2018): *Regulation of innate immune functions by guanylate-binding proteins*. *Int J Med Microbiol 308: 237-245*.
- Rib-Schmidt C, Riedl P, Meisinger V, Schwaben L, Schulenburg T, Reuter A, Schiller D, Seutter von Loetzen C, Rösch P (2018): *pH and Heat Resistance of the Major Celery Allergen Api g 1*. *Mol Nutr Food Res 62: 1700886*.
- Richter MC, Ludewig S, Winschel A, Abel T, Bold C, Salzburger LR, Klein S, Han K, Weyer SW, Fritz AK, Laube B, Wolfer DP, Buchholz CJ, Korte M, Müller UC (2018): *Distinct in vivo roles of secreted APP ectodomain variants APP α and APP β in regulation of spine density, synaptic plasticity, and cognition*. *EMBO J 37: e98335*.
- Ruhaltiner D, Stoll H, Mentzer D, Alesik E, Huber M (2018): *Online-Meldung von Arzneimittelnebenwirkungen*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 20-23*.
- Savage AL, Schumann GG, Breen G, Bubb VJ, Al-Chalabi A, Quinn JP (2019): *Retrotransposons in the development and progression of amyotrophic lateral sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 90:284-293*.

- Sawatsky B, Cattaneo R, von Messling V** (2018): *Canine Distemper Virus Spread and Transmission to Naive Ferrets: Selective Pressure on SLAM-Dependent Entry.*
J Virol 92:e00669-18.
- Schett G, Bozec A, Bekeredjian-Ding I, Chang HD, David JP, Dörner T, Grässel S, Gunzer M, Manz R, Mei H, Mielenz D, Müller-Ladner U, Neumann E, Radbruch A, Richter W, Straub RH** (2018): *Neue Einblicke in die Funktion des Knochenmarks.*
Z Rheumatol 77 (Suppl 1): 4-7.
- Scheurer S, Schülke S** (2018): *Interaction of Non-Specific Lipid-Transfer Proteins With Plant-Derived Lipids and Its Impact on Allergic Sensitization.*
Front Immunol 9: 1389.
- Schille S, Crauwels P, Bohn R, Bagola K, Walther P, van Zandbergen G** (2018): *LC3-associated phagocytosis in microbial pathogenesis.*
Int J Med Microbiol 308: 228-236.
- Schmidt R, Beltzig LC, Sawatsky B, Dolnik O, Dietzel E, Krähling V, Volz A, Sutter G, Becker S, von Messling V** (2018): *Generation of therapeutic antisera for emerging viral infections.*
NPJ Vaccines 3: 42.
- Schneider IC, Hartmann J, Braun G, Stitz J, Klamp T, Bihi M, Sahin U, Buchholz CJ** (2018): *Displaying Tetra-Membrane Spanning Claudins on Enveloped Virus-Like Particles for Cancer Immunotherapy.*
Biotechnol J 13: e1700345.
- Schott K, Fuchs NV, Derua R, Mahboubi B, Schnellbächer E, Seifried J, Tonnerer C, Schmitz H, Shepard C, Brandariz-Nuñez A, Diaz-Griffero F, Reuter A, Kim B, Janssens V, König R** (2018): *Dephosphorylation of the HIV-1 restriction factor SAMHD1 is mediated by PP2A-B55-holoenzymes during mitotic exit.*
Nat Commun 9: 2227.
- Schott K, Riess M, König R** (2018): *Role of Innate Genes in HIV Replication.*
Curr Top Microbiol Immunol 419: 69-111.
- Schülke S, Fiedler AH, Junker C, Flaczyk A, Wolfheimer S, Wangorsch A, Heinz A, Beckert H, Nagl B, Bohle B, Vieths S, Toda M, Scheurer S** (2018): *Critical role of mammalian target of rapamycin for IL-10 dendritic cell induction by a flagellin A conjugate in preventing allergic sensitization.*
J Allergy Clin Immunol 141: 1786-1798.
- Schülke S** (2018): *Induction of Interleukin-10 Producing Dendritic Cells As a Tool to Suppress Allergen-Specific T Helper 2 Responses.*
Front Immunol 9: 455.
- Schülke S, Kuttich K, Wolfheimer S, Duschek N, Wangorsch A, Reuter A, Briza P, Pablos I, Gadermaier G, Ferreira F, Vieths S, Toda M, Scheurer S** (2018): *Author Correction: Conjugation of wildtype and hypoallergenic mugwort allergen Art v 1 to flagellin induces IL-10-DC and suppresses allergen-specific TH2-responses in vivo.*
Sci Rep 8: 2745.
- Schwantes A, Specht R, Chen Q** (2018): *Proceedings of 2017 Viral Clearance Symposium Session 4: Submission Strategies.*
PDA J Pharm Sci Technol 72: 498-510.
- Schwartz H, Rowley JW, Schumann GG, Thorack U, Campbell RA, Manne BK, Zimmerman GA, Weyrich AS, Rondina MT** (2018): *Endogenous LINE-1 (Long Interspersed Nuclear Element-1) Reverse Transcriptase Activity in Platelets Controls Translational Events Through RNA-DNA Hybrids.*
Arterioscler Thromb Vasc Biol 38: 801-815.
- Silge A, Bocklitz T, Becker B, Matheis W, Popp J, Bekeredjian-Ding I** (2018): *Raman spectroscopy-based identification of toxoid vaccine products.*
NPJ Vaccines 3:50.
- Stelzer EM, Book S, Graessel E, Hofner B, Kornhuber J, Luttenberger K** (2018): *Bouldering psychotherapy reduces depressive symptoms even when general physical activity is controlled for: A randomized controlled trial.*
Heliyon 4: e00580.
- Streit R, Heymans L, Mentzer D, Keller-Stanislawska B** (2018): *Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter Zinbryta (Dacizumab) aus Deutschland: eine Übersicht.*
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 19-24.
- Tenenbaum T, Drechsel-Bäuerle U, Oberle D** (2018): *Cardiorespiratory Events After Monoclonal Antibody Prophylaxis With Palivizumab.*
Pediatr Infect Dis J 37: e281-e282.
- Thakkar VD, Cox RM, Sawatsky B, da Fontoura Budaszewski R, Sourimant J, Wabbel K, Makhsoos N, Greninger AL, von Messling V, Plempert RK** (2018): *The Unstructured Paramyxovirus Nucleocapsid Protein Tail Domain Modulates Viral Pathogenesis through Regulation of Transcriptase Activity.*
J Virol 92: e02064-17.
- Ticha O, Moos L, Wajant H, Bekeredjian-Ding I** (2018): *Expression of Tumor Necrosis Factor Receptor 2 Characterizes TLR9-Driven Formation of Interleukin-10-Producing B Cells.*
Front Immunol 8: Article 1951.
- Tönjes RR** (2018): *Non-viral pathogens: Identification, relevance, and prevention for xenotransplantation.*
Xenotransplantation 25: e12413.

- Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, **Wolff-Holz E**, Hidalgo-Simon A (2019): Identifiability of biologicals in adverse drug reaction reports received from European clinical practice.
Clin Pharmacol Ther 105:962–969.
- Volz A, Jany S, Freudenstein A, **Lantermann M**, **Ludwig H**, Sutter G (2019): *E3L and F1L Gene Functions Modulate the Protective Capacity of Modified Vaccinia Virus Ankara Immunization in Murine Model of Human Smallpox*.
Viruses 10: 21.
- Walz L, Kays SK, Zimmer G, von Messling V (2018): *Neuraminidase-Inhibiting Antibody Titers Correlate with Protection from Heterologous Influenza Virus Strains of the Same Neuraminidase Subtype*.
J Virol 92: e01006–18.
- Weisser K, Göen T, Oduro JD, **Wangorsch G**, Hanschmann KO, Keller-Stanislawski B (2019): *Aluminium toxicokinetics after intramuscular, subcutaneous, and intravenous injection of Al citrate solution in rats*.
Arch Toxicol 93: 37–47.
- Weydert C, van Heertum B, Dirix L, De Houwer S, De Wit F, Mast J, Husson SJ, Busschots K, **König R**, Gijsbers R, De Rijck J, Debyszer Z (2018): *Y-box-binding protein 1 supports the early and late steps of HIV replication*.
PLOS ONE 13: e0200080.
- Wittstock M, Streit R (2018): Die Fälschungsschutzrichtlinie – ein Maßnahmenpaket zum Schutz der Patienten vor Arzneimittelfälschungen in der legalen Vertriebskette innerhalb der EU.
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 9: 26–29.
- Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hünerbein A, Nast A, Reimann H, Strömer K, **Mahler V** (2018): *S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika)*.
J Dtsch Dermatol Ges 16: 376–392.
- Wolff-Holz E**, Garcia Burgos J, Giuliani R, Befrits G, de Munter J, Avedano L, Aitken M, Gonzalez-Quevedo R, Vyas M, de Vries EGE, Tabernero J (2018): *Preparing for the incoming wave of biosimilars in oncology*.
ESMO Open 3: e000420.
- Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Hofmeier KS, Köhli A, Bauer A, Christoff G, Cichocka-Jarosz E, Hawranek T, Hourihane JO, Lange L, **Mahler V**, Muraro A, Papadopoulos NG, Pföhler C, Poziomkowska-Gęsicka I, Ruëff F, Spindler T, Treudler R, Fernandez-Rivas M, Dölle S (2018): *Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of Data from The European Anaphylaxis Registry*.
Allergy 73: 1322–1330.
- Zimara N, Chanyalew M, Aseffa A, **van Zandbergen G**, Lepenes B, Schmid M, Weiss R, Rasche A, Wege AK, Jantsch J, Schatz V, Brown GD, Ritter U (2018): *Dectin-1 Positive Dendritic Cells Expand after Infection with Leishmania major Parasites and Represent Promising Targets for Vaccine Development*.
Front Immunol 9: 263.



Impressum

Imprint

Herausgeber Publisher

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen / Germany

Carola Lübbing-Raukohl

Leiterin Referat Presse, Informationen (V.i.S.d.P.)

Head of the Press and Information Office, (responsible for the content in accordance with the German Press Act)

Konzeption & Redaktion Conception & editing

Brigitte Morgenroth

Presse, Informationen

Press and Information Office

Text Text

Brigitte Morgenroth, Corinna Volz-Zang, Carola Lübbing-Raukohl

Lektorat Proofreading

Fink & Fuchs AG

Neil Cross, Derbyshire

Übersetzung Translation

Neil Cross, Derbyshire

Layout und grafische Produktion Layout and graphical production

Fink & Fuchs AG

Fotos Photos

Thorsten Jansen, Frankfurt: S. 3, 5, 8, 9, 16, 19, 33, 49, 79, 81, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106

Marco Reiss / PEI: S. 12, 15, 22, 23, 24, 35, 37, 39, 41, 43, 52, 53, 57, 59, 65, 67, 73, 74, 82, 88, 108

iStockphoto: Titel koto_feja, S. 10 maxsattana, 30 koto_feja, 44 AF-studio, 54 koto_feja, 54 GIPhotoStock, 58 megaflopp,

66 dra_schwartz, 70 Light Field Studios, 75 Orbon Aliya, 76 gremlin, 78 simoncarter, 80 Busakorn Pongparnit, 84 Rafe Swan

Pixabay: S. 18 Capri23Auto, 46 Alexa_Fotos, 62 qimono

Andreas Buck / Dortmund: S. 20, 25, 68

Brigitte Morgenroth / PEI: S. 20, 26, 27, 28, 48, 72

Prof. Dr. Eberhardt Hildt / PEI: S. 32

Prof. Dr. Dr. Ute Modlich / PEI: S. 34

Dr. Klaus Boller / PEI: S. 36, 42

Dr. Michael Etscheid / PEI: S. 38

Dr. Jessica Hartmann / PEI: S. 40

Dr. Julia Zimmer / PEI: S. 60

European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM): S. 64

Benjamin Bartram-Sitzius / PEI: S. 86, 87

Druck Printing

Ruksal Druck GmbH und Co. KG, Berlin



Stand Mai 2019 Information correct as of May 2019

Zweijahresbericht (Print): ISSN 1430-7618

Zweijahresbericht (Internet): ISSN 2192-9122

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany
Telefon +49 6103 77 0
Telefax +49 6103 77 1234
www.pei.de



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