

## **Entwicklungsunterstützung von COVID-19-Impfstoffen und biomedizinischen Antiviralia, Antigen-Schnelltest-Evaluation:**

### **Pandemie-Leistungen des Paul-Ehrlich-Instituts**

*Ralf Wagner<sup>+</sup>, Elena Grabski, Heidi Meyer, Eberhard Hildt, Micha Nübling, Heinrich Scheiblauber, Isabelle Bekeredjian-Ding, Jan Müller-Berghaus, Brigitte Keller-Stanislawski, Dirk Mentzer, Klaus Cichutek*

*Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel,  
Langen bei Frankfurt/Main, Deutschland*

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat durch intensive regulatorische Begleitung der Impfstoff- und Therapeutikaentwicklungen, experimentelle Forschung, Pharmakovigilanz, Politikberatung und Öffentlichkeitsarbeit zur Pandemiebekämpfung beigetragen. Unsere Tätigkeitsschwerpunkte umfassten bei der COVID-19-Impfstoff- und Therapeutikaentwicklung die wissenschaftliche Beratung, Genehmigung klinischer Prüfungen, Nutzen-Risiko-Bewertungen zur Zulassung im Ausschuss für Human-Arzneimittel CHMP und im Pharmakovigilanz-Ausschuss PRAC bei der Europäischen Arzneimittelagentur-Geschäftsstelle, experimentelle Chargenprüfung für Europa und staatliche Chargenfreigabe, nationale Genehmigung nach MedBVSV von neutralisierenden monoklonalen Antikörpern zur Behandlung infizierter Personen mit Risiko für einen schweren COVID-19-Krankheitsverlauf, Bewertung von gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplication, Pharmakovigilanz-Berichterstattung an die Öffentlichkeit, Ergreifung von Maßnahmen zur Risikoreduktion und Gastbeitrag zu den STIKO-Impfempfehlungen. Die experimentelle Untersuchung der Leistungsfähigkeit von SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests diente der öffentlichen Beschaffung geeigneter Testkits. Auf globaler Ebene wurden die „International Coalition of Medicines Regulatory Authorities“ ICMRA und die WHO unterstützt.

Lehren aus der SARS-CoV-2-Pandemie hinsichtlich der Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen und biomedizinischen Antiviralia helfen dem Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und -Therapeutika ZEPAI am Paul-Ehrlich-Institut bei der Vorbereitung auf zukünftige Pandemien:

- (i) Durch Anpassung des Arzneimittel-Rechtsrahmens und regulatorische Flexibilität konnte die Impfstoff-Entwicklungszeit bis zur Zulassung auf etwa ein Jahr reduziert werden. Die mRNA-Impfstoff-Plattform erlaubte die Herstellung von mehreren Millionen Impfdosen innerhalb von etwa 2 Monaten, was eine schnelle Impfstoff-Verfügbarkeit und -Anpassung auf neue CoV-2-Varianten erlaubte.
- (ii) Die Erstellung des europäischen Freigabezertifikats und die nationale Chargenfreigabe des ersten, in der EU verfügbaren COVID-19-Impfstoffprodukts durch das Paul-Ehrlich-Institut erfolgte einen Tag nach der Erst-Zulassung. Dies war nur auf Basis von Forschung und experimenteller Erfahrung beim PEI als forschungs- und wissenschaftsgetriebener Arzneimittelbehörde möglich.
- (iii) Die COVID-19-Impfstoffprodukte besaßen zu Zeiten des perfekten Matching von Antigen und zirkulierender SARS-CoV-2-Variante über 90% Wirksamkeit gegen Infektion und COVID-19. Ein Schlüsselfaktor war das Antigen-Design, nämlich die Verwendung der in der Präfusionskonformation stabilisierten Form des Spikeproteins, deren Verwendung auch zur Reduktion des theoretischen Risikos der „vaccine-enhanced respiratory disease“ (VAERD) empfohlen wurde.

- (iv) Ein Biomarker für die Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffprodukte war der Serumtiter CoV-2 neutralisierender Antikörper nach Primär- und Boosterimpfung.
- (v) Innerhalb von 3 Monaten nach Primär- und Booster-Impfung sanken Wirksamkeit und neutralisierende Antikörpertiter ab. Die vierte mRNA-Impfung (2. Auffrischung) mit monovalentem Wuhan-Impfstoff ließ die Anti-Omicron-Antikörpertiter auf das Niveau ansteigen, das bereits nach der dritten mRNA-Impfung (1. Auffrischung) wieder erreicht worden war.
- (vi) Die Empfehlungen zur Impfstoff-Anpassung an neue SARS-CoV-2-Varianten führten zur Verbesserung des durch das Auftreten neuer CoV-2-Varianten reduzierten Infektionsschutzes. Der Basisschutz vor COVID-19 beruht nach derzeitiger Erkenntnis hauptsächlich auf der durch Impfung und/oder CoV-2-Infektion erhaltenen zellulären Immunantwort.
- (vii) Zu den Forschungsaktivitäten des PEI gehört die nichtklinische Forschung an Modellimpfstoffen und impfstoffinduzierten Immunreaktionen, womit zur Identifizierung des potenziell schützenden Antigens (Virusbestandteils) der SARS-CoV beigetragen wurde.