

# Corona-Schutzimpfung / Impfstoffe / Impfstoffentwicklung und Zulassung

Link: [https://www.zusammengegencorona.de/impfen/impfstoffe/impfstoffentwicklung-und-zulassung/?fbclid=IwAR3b9UuICVQ9kz6eTikJ\\_kh\\_MXoI4ZEHINtNyFdstBhcmWGIWPTW8P9zyO8](https://www.zusammengegencorona.de/impfen/impfstoffe/impfstoffentwicklung-und-zulassung/?fbclid=IwAR3b9UuICVQ9kz6eTikJ_kh_MXoI4ZEHINtNyFdstBhcmWGIWPTW8P9zyO8)

Nicht alle im Originaltext angegebenen Links sind hier aktiv.

## *Impfstoffentwicklung und Zulassung*

*Wie wird ein Impfstoff gegen ein neuartiges Virus wie SARS-CoV-2 entwickelt? Und welche Stellen prüfen die Zulassung? Antworten zur Impfstoffentwicklung und -zulassung erfahren Sie hier.*

### **Wie verläuft die Entwicklung eines Impfstoffes gegen ein neues unbekanntes Virus wie das SARS-CoV-2?**

Zunächst wird der Erreger analysiert und geprüft, auf welche Bestandteile des Virus das Immunsystem des Menschen reagiert und einen Schutz (u.a. Antikörper) aufbauen kann. Danach folgt die Entwicklung des Impfstoffdesigns: welche Impfstoff-Plattform ist geeignet und welche Zusatzstoffe werden benötigt? In Zellkulturen (z.B. mit Immunzellen des Menschen) und in Tierversuchen werden Wirksamkeit und Verträglichkeit des Impfstoffkandidaten getestet. Erst nach umfangreichen Untersuchungen und dem Nachweis, dass der Impfstoff in guter Qualität verlässlich hergestellt werden kann, wird er in klinischen Prüfungen der Phase I bis Phase III an freiwilligen Studienteilnehmenden nach deren Aufklärung erprobt. Liegen alle Ergebnisse der präklinischen und klinischen Prüfungen vor, kann ein Zulassungsantrag gestellt werden.

Für Europa wird das Zulassungsverfahren für COVID-19-Impfstoffe durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) koordiniert. Die Impfstoffbewertung der EMA nehmen die Expertinnen und Experten der nationalen Arzneimittelbehörden Europas vor. Erfüllt der Impfstoff alle Bedingungen und überwiegt sein individueller und sein Public Health-Nutzen gegenüber seinen Risiken, wird nach erfolgreichem Zulassungsverfahren von mehreren Monaten eine Zulassungsempfehlung an die Europäische Kommission gegeben, die die Zulassung erteilt. Danach kann der Impfstoff vermarktet und am Menschen angewendet werden. Eine Empfehlung für das Impfen gegen eine Infektionskrankheit gibt in Deutschland die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert-Koch-Institut (RKI), in der das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als Gast vertreten ist.

Stand: 01.04.2020

### **Mit welchen Technologien werden humane Viren-Impfstoffe entwickelt?**

Es gibt viele verschiedene Ansätze zur Herstellung von Impfstoffen, die auf sogenannten Plattform-Technologien beruhen. Das Prinzip der Plattform-Technologien basiert auf dem Baukastenprinzip, bei dem gleiche Grundstrukturen und Technologien (Plattformen) verwendet werden und nur die Erreger-spezifische Komponente (Antigen oder genetische Information des Antigens) ausgetauscht wird. Dies können gereinigte und inaktivierte Viruspartikel (inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff) oder Teile davon sein (Split- oder Subunit-Impfstoffe; Impfstoffe mit gentechnisch hergestelltem Antigen, sogenannte rekombinante Subunit-Impfstoffe; Peptid-Impfstoffe). Diese können mit einem Wirkverstärker, dem Adjuvanz, versetzt sein.

Eine besondere Bedeutung kommt den auf ungefährlicher Erbinformation beruhenden Impfstoffen zu, die die genetische Information mit dem Bauplan des oder der Antigene auf wenige Körperzellen übertragen. Traditionell sind dies die abgeschwächten Virus-Lebendimpfstoffe.

Die modernen Plattformen sind sich vermehrende oder vermehrungsunfähige Vektor-Impfstoffe, DNA- und RNA-Impfstoffe. Auf Basis all dieser Impfstoff-Plattformen gelang es Forschungsteams, binnen Monaten verschiedene Impfstoff-Kandidaten gegen COVID-19 soweit zu entwickeln. Einige werden bereits im Tiermodell und am Menschen erprobt.

#### **RNA/DNA-Impfstoffe:**

Diese Impfstoffe enthalten Teile der Erbinformation des Virus in Form von RNA bzw. DNA, die den Bauplan für ein oder mehrere Virusproteine bereitstellen. Nach der Impfung wird die RNA oder DNA von einigen wenigen menschlichen Körperzellen aufgenommen.

Die Aufnahme der Impfstoff-RNA bzw. -DNA in die Zellen wird durch Verpackung der Erbinformation in Lipid-Nanopartikel erleichtert. Bei manchen DNA-Impfstoffen wird die Aufnahme in Körperzellen auch durch einen kurzen lokalen und ungefährlichen Stromstoß (Elektroporation) erreicht. Die Körperzellen nutzen die RNA bzw. die DNA als Vorlage, um das oder die Virusproteine selbst zu produzieren. Da aber nur ein Bestandteil des Virus gebildet wird, ist ausgeschlossen, dass auf diesem Weg komplette vermehrungsfähige Viren entstehen können. Die neu gebildeten, ungefährlichen Virusproteine werden als Antigene bezeichnet, denn sie aktivieren das Immunsystem und erzeugen so die schützende Immunantwort.

### **Vektor-Impfstoffe:**

Ein abgeschwächtes (attenuiertes) Virus dient als Transportmittel (Vektor) für einen ungefährlichen Teil der Erbinformation von SARS-CoV-2 in wenige Körperzellen. Vektor-Impfstoffe sind vermehrungsfähig oder nicht vermehrungsfähig und übertragen den Bauplan für ein oder mehrere Antigene. Vektoren können zum Beispiel bestimmte Adeno-Viren, Masernimpf-, Modifiziertes Vaccinia Ankara- oder gentechnisch hergestelltes (rekombinantes) Vesikuläres Stomatitis-Virus (rVSV) sein. Diese Vektor-Impfstoffe lösen keine Erkrankung beim Menschen aus. Ein Vektor-Impfstoff ist beispielsweise der Ebola-Impfstoff Ervebo (rVSV-ZEBOV), der im November 2019 die europäische Zulassung durch die Europäische Kommission erhielt.

### **Rekombinante Subunit-Impfstoffe:**

Bei dieser Methode wird die Erbinformation mit dem Bauplan für ein Virusprotein in Bakterien, Hefe oder in Säugerzellen eingebracht, die dann das Virusprotein produzieren. Nach der Reinigung wird das Virusprotein als Antigen im Impfstoff verwendet. Bei manchen Subunit-Impfstoffen wird ein Wirkverstärker (Adjuvanz) zur Verstärkung der Immunantwort hinzugesetzt.

### **Inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe:**

Bei dieser Methode werden in Zellkultur infektiöse Viren unter den vorgeschriebenen Sicherheitsbedingungen produziert und anschließend gereinigt. Durch Behandlung mit spezifischen Chemikalien (z.B. Formaldehyd) werden die gereinigten Viruspartikel inaktiviert, so dass sie nicht mehr infektiös sind und somit als Impfstoff (mit oder ohne Wirkverstärker) verwendet werden können.

Stand: 01.04.2021

## **Warum konnte ein COVID-19-Impfstoff so schnell zugelassen werden und zugleich sicher sein?**

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen neue Erreger ist ein komplexer und langwieriger Prozess, der meist mehrere Jahre beansprucht.

Vor der Zulassung muss ein Impfstoffkandidat alle Phasen der Arzneimittelentwicklung erfolgreich durchlaufen. Dies beginnt mit der Isolierung und Charakterisierung des Krankheitserregers und der Identifikation geeigneter Antigene. Denn Antigene sind die Bestandteile des Erregers, die einen Immunschutz hervorrufen sollen. Danach folgt die Entwicklung des Impfstoffkandidaten, die präklinischen Untersuchungen sowie die klinischen Prüfungen der Phase 1 (Immunogenität), Phase 2 (Verträglichkeit, Dosierung) und Phase 3 (statistisch signifikante Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit). Damit ein Impfstoff eine Zulassung erhalten kann, muss seine Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit belegt werden. Zudem muss sein Nutzen gegenüber den Risiken deutlich überwiegen. Auch COVID-19-Impfstoffe werden nach diesem Prinzip entwickelt und zugelassen.

In Europa werden die COVID-19-Impfstoffe im zentralisierten Zulassungsverfahren bewertet, welches die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) koordiniert. Der zuständige Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der EMA, gibt im Falle einer positiven Bewertung eine Stellungnahme mit Zulassungsempfehlung an die Europäische Kommission ab. Die Europäische Kommission entscheidet über die Zulassung eines Impfstoffprodukts in Europa und damit auch in Deutschland. Nach einer Zulassung kann der Impfstoff in den EU-Mitgliedstaaten inklusive der EWR-Staaten vermarktet und allen Bürgerinnen und Bürgern zur Verfügung gestellt werden.

Die Corona-Pandemie stellt die moderne Welt vor noch nie dagewesene Herausforderungen – wirtschaftlich, sozial und gesundheitlich. Die wirksamste Möglichkeit, die Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen, sind Impfstoffe. Diese Erkenntnis hat alle an der Impfstoffentwicklung beteiligten Expertinnen und Experten bewogen, die Zusammenarbeit enger und die Prozesse effizienter zu gestalten, ohne Abstriche bei der Sorgfalt zu machen. Dies hat auch zu deutlichen Optimierungen der Verfahrensabläufe und einem Zeitgewinn bei der Entwicklung geführt.

### **1. Zeitgewinn durch Wissenschaftliche Beratung:**

Impfstoffentwickler profitieren von frühen und kontinuierlichen wissenschaftlich-regulatorischen Beratungen durch die Arzneimittelbehörden. Der sogenannte Scientific Advice zunächst auf nationaler, bei fortgeschrittener Entwicklung auf europäischer Ebene, bereitet die pharmazeutischen Unternehmer auf die bei der Entwicklung zu beachtenden regulatorischen Vorgaben und die inhaltlichen Anforderungen der Antragstellung zur Genehmigung klinischer Prüfungen, zur Zulassung und zur Chargenfreigabe vor und er ermöglicht einen reibungslosen Einreichungsprozess ohne zeitliche Verzögerungen.

### **2. Zeitgewinn durch Rolling Review:**

Ein Rolling-Review-Verfahren für die Zulassung erlaubt dem Impfstoffhersteller, frühzeitig – noch während die klinische Phase-3-Prüfung läuft - einzelne Datenpakete zur Vorab-Bewertung für die Zulassung vorzulegen und Fragen, die sich während der regulatorischen Antragsbewertung stellen, zu beantworten. So können Teile des Antragsdossiers bereits vor der eigentlichen Antragstellung geprüft, verbessert und bewertet werden. Wenn alle erforderlichen Unterlagen für die Zulassung eingereicht wurden und damit der Zulassungsantrag gestellt wird, nimmt die Bearbeitung deutlich weniger Zeit in Anspruch. Der Bewertungsprozess startet somit deutlich früher. Das Rolling-Review-Verfahren geht dem Zulassungsantrag mit der Einreichung der vollständigen Datenpakete voraus.

Auch für die Genehmigung klinischer Prüfungen hat das Paul-Ehrlich-Institut das Rolling-Review-Verfahren eingesetzt.

### **3. Zeitgewinn durch Kombination von klinischen Prüfungsphasen:**

Klinische Prüfungen, die häufig nacheinander stattfinden, werden kombiniert, beispielsweise Phase 1 mit Phase 2 oder Phase 2 mit Phase 3. So können organisatorische Prozesse, beispielsweise die Rekrutierung der Probandinnen und Probanden für zwei Phasen der klinischen Prüfung, in einem Vorgang gebündelt werden. Zudem können die notwendigen Untersuchungen gebündelt werden.

### **4. Zeitgewinn durch Forschungswissen zu Coronaviren:**

Bei der Entwicklung eines COVID-19-Impfstoffs konnten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf Forschungsvorarbeiten zu anderen Coronaviren und entsprechenden Impfstoffentwicklungen, beispielsweise zu SARS-Coronavirus von 2003 und MERS-Coronaviren, aufbauen. Diese dem SARS-CoV-2 ähnlichen Coronaviren waren Auslöser der SARS-Epidemie 2002/2003 und der MERS (Middle-East-Respiratory-Syndrom)-Epidemie in 2012.

Stand: 01.04.2021

### **Wo kann ich mich wegen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung des COVID-19-Impfstoffs informieren?**

Anträge auf klinische Prüfungen von Impfstoffen werden in Deutschland vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI), dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, geprüft und bei positiver Datenlage genehmigt. An der Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ist das PEI nicht beteiligt. Dies liegt im Zuständigkeitsbereich des jeweiligen Antragstellers, der über die entsprechenden Informationen (zum Beispiel Ort der Durchführung) verfügt.

Stand: 04.01.2021

### **Was macht das Robert Koch-Institut (RKI)?**

Das Robert Koch-Institut (RKI) ist die zentrale Einrichtung des Bundes auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung und -prävention. Das Robert Koch-Institut erfasst kontinuierlich die aktuelle COVID-19-Lage, bewertet alle Informationen und schätzt das Risiko für die Bevölkerung in Deutschland ein. So ermittelt es etwa die täglichen Fallzahlen von Neuinfektionen und publiziert diese auf dem COVID-19-Dashboard.

Das RKI dokumentiert außerdem die Wirkung der Impfkampagne und überwacht die Wirksamkeit der Impfung. Mithilfe eines elektronischen Meldesystems werden dazu nicht-personenbezogene Daten zu erfolgten Impfungen aus den Impfzentren direkt an das RKI übermittelt. Ferner veröffentlicht das RKI werktäglich eine allgemeine Statistik und führt regelmäßige Befragungen zur Impfakzeptanz durch. Welche weiteren Aufgabenfelder das RKI übernimmt und mehr Informationen zur Nationalen Impfstrategie finden Sie hier.

Stand: 23.04.2021

### **Wofür ist das Paul-Ehrlich-Institut zuständig?**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, prüft und genehmigt Anträge auf klinische Prüfungen von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln, die in Deutschland durchgeführt werden sollen. Das PEI ist außerdem zuständig für die Prüfung und Freigabe der Chargen (Produktionseinheiten) der Corona-Impfstoffe anhand festgelegter Kriterien hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Darüber hinaus sammelt und bewertet es Berichte zu Verdachtsfällen von unerwünschten Nebenwirkungen der Impfstoffe. Weitere Aufgabenbereiche des PEI finden Sie auf dessen Website.

Stand: 23.04.2021

### **Welche Rolle übernimmt das Paul-Ehrlich-Institut bei der klinischen Prüfung eines Impfstoffs?**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, prüft und genehmigt Anträge auf klinische Prüfungen von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln, die in Deutschland durchgeführt werden sollen. Erst nach Genehmigung durch das PEI und dem positiven Votum der zuständigen Ethikkommission kann eine klinische Prüfung in Deutschland durchgeführt werden.

Stand: 01.04.2021

### **Welche beschleunigten Zulassungsverfahren gibt es in der EU?**

In Europa gibt es drei standardisierte Verfahren, die jeweils unter bestimmten Voraussetzungen eine frühzeitige Zulassung ermöglichen:

- das beschleunigte Bewertungsverfahren (accelerated assessment)
- die bedingte Zulassung (conditional marketing authorisation)
- die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (authorisation under exceptional circumstances).

Ergänzend zu diesen Verfahren können Arzneimittelentwickler an einem freiwilligen Programm zur Beschleunigung eines Zulassungsprozesses, dem PRIME-Verfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA), teilnehmen.

Um die Zulassung von COVID-19-Impfstoffen bestmöglich zu beschleunigen, wurde das Rolling-Review-Verfahren eingesetzt, welches für solche pandemischen Gesundheitslagen etabliert ist.

Stand: 01.04.2021

### **Was ist ein beschleunigtes Bewertungsverfahren?**

Im beschleunigten Bewertungsverfahren (accelerated assessment) wird die regulatorische Bewertungszeit von 210 Tagen auf 150 Tage verkürzt. Voraussetzung ist, dass die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) dem Arzneimittelentwickler eine beschleunigte Beurteilung gewährt.

Dieses Verfahren ist bei Arzneimitteln möglich, die von großem Interesse für die Allgemeinheit (Public Health) sind, z.B. weil sie auf eine Erkrankung abzielen, für die es bisher noch keine Behandlungsmöglichkeit gibt und ein besonderer medizinischer Bedarf besteht, der nicht gedeckt ist (unmet medical need).

Stand: 01.04.2021

### **Was ist eine bedingte Zulassung?**

Eine bedingte Zulassung ist eine Zulassung, die an Auflagen geknüpft ist. Sie kann im Interesse der Allgemeinheit für ein Arzneimittel erteilt werden,

- -wenn der Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit des Arzneimittels das Risiko weniger umfangreicher Daten als normalerweise erforderlich überwiegt.

- -wenn es um die Behandlung oder Vorbeugung einer lebensbedrohlichen Krankheit geht. Dazu gehören auch Arzneimittel für seltene Krankheiten.
- -wenn das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der European Medicines Agency (EMA) feststellt, dass alle folgenden Anforderungen erfüllt sind:
  - Eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz des Produkts, d.h. der Nutzen für die öffentliche Gesundheit durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt überwiegt die Risiken, die aufgrund der vorgesehenen Nachreichung weiterer Daten bestehen.
  - Die Antragstellerin oder der Antragsteller legt umfassende Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor.
  - Ein ungedeckter medizinischer Bedarf wird erfüllt.
  - Bedingte Zulassungen sind ein Jahr lang gültig und können jährlich erneuert werden. Sie können in eine Vollzulassung übergehen.

Von dem Zulassungsinhaber/ der Zulassungsinhaberin wird verlangt, dass er/sie bestimmte Verpflichtungen (laufende oder neue Studien und in einigen Fällen zusätzliche Aktivitäten) in der vorgegebenen Zeit erfüllt, um umfassende Daten vorlegen zu können, die bestätigen, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz weiterhin positiv ist.

Sobald umfassende Daten über das Arzneimittelprodukt vorliegen, kann die Zulassung in eine Standardzulassung umgewandelt werden, die keinen spezifischen Verpflichtungen unterliegt. Diese ist zunächst für fünf Jahre gültig, kann aber für eine unbegrenzte Gültigkeit verlängert werden.

In Europa ist nach derzeitiger Einschätzung des Paul-Ehrlich-Instituts eine bedingte Zulassung mit Auflagen bei COVID-19-Impfstoffen möglich.

Stand: 01.04.2021

### **Was ist eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen?**

In sehr seltenen Fällen kann eine sogenannte Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erfolgen. Dabei gehen die Europäische Zulassungsagentur (European Medicines Agency, EMA) und die Europäische Kommission als die zulassende Behörde davon aus, dass die üblicherweise erforderlichen umfassenden klinischen Daten nicht vorgelegt werden können, aber bei einem hohen medizinischen Bedarf die begründete Annahme besteht, dass ein Arzneimittel Patientinnen und Patienten helfen kann.

Wenn sich die üblicherweise erforderlichen klinischen Daten für eine bestimmte Therapieoption oder ein bestimmtes Arzneimittel nicht generieren lassen, wäre es nicht im Interesse der betroffenen Patientinnen und Patienten, formal auf der Erfüllung zu bestehen. Dies kann dann der Fall sein, wenn eine Krankheit sehr selten ist (orphan disease) oder ethische Bedenken gegen bestimmte Studien in der Therapiesituation bestehen.

Diese Form der Zulassung ist an besonders strenge Auflagen geknüpft: Die Zulassung wird jährlich überprüft und in der Regel nicht in eine Standard- Zulassung umgewandelt. Fast alle betroffenen Arzneimittel sind Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs).

Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen kommt nach Einschätzung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) nicht für die Zulassung von COVID-19-Impfstoffen in Frage.

Stand: 01.04.2021

### **Wie unterscheidet sich eine bedingte Zulassung von der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen?**

Die bedingte Zulassung erfolgt unter der Voraussetzung, dass der Antragstellende erforderliche umfassende Daten innerhalb eines vereinbarten Zeitrahmens zur Verfügung stellen wird.

Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen wird erteilt, wenn es unwahrscheinlich ist, dass die üblicherweise erforderlichen umfassenden Daten erhoben werden können. Dies gilt z.B. für sehr seltene Erkrankungen (orphan disease). Dieser Genehmigungsweg führt normalerweise nicht zu einer Standardzulassung.

In Europa ist nach derzeitiger Einschätzung des Paul-Ehrlich-Instituts eine bedingte Zulassung mit Auflagen für COVID-19-Impfstoffe möglich. Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen ist nicht relevant.

Stand: 01.04.2020

## **Wie genau läuft ein Rolling-Review-Verfahren von COVID-19-Impfstoffen ab?**

Beim Rolling-Review-Verfahren bewerten die federführenden Gutachter aus zwei Mitgliedstaaten (der Rapporteur und der Ko-Rapporteur) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) bereits einzelne eingereichte Datenpakete, sobald sie verfügbar sind, stellen Rückfragen und bewerten die Antworten des Antragstellers. Die erforderlichen Daten für einen vollständigen Zulassungsantrag können so nacheinander und nicht wie üblich als ein einziges, vollständiges Datenpaket eingereicht werden.

Das Verfahren dient dazu, den Weg eines COVID-19-Impfstoffkandidaten zur Zulassung zu beschleunigen. Die Bewertung von Datenpaketen der pharmazeutischen und nichtklinischen Entwicklung wird bereits begonnen, bevor klinische Daten für den formalen Antrag auf Zulassung vorliegen.

Ein Rolling-Review-Verfahren läuft solange ab, bis die Studiendaten ausreichend Evidenz liefern, um den formalen Zulassungsantrag zu ermöglichen. Der CHMP prüft, zu welchem Zeitpunkt belastbare Daten vorliegen, die eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung erlauben und empfiehlt danach eine entsprechende Antragstellung.

Die Entscheidung des CHMP über die Empfehlung zur Zulassung eines Impfstoffkandidaten an die Europäische Kommission kann anschließend vergleichsweise zügig erfolgen.

Wichtig ist zu beachten, dass im Rolling-Review-Verfahren Prozesse parallel stattfinden – die Erhebung klinischer Studiendaten und die Bewertung nichtklinischer Daten sowie Daten zu Herstellung und Qualität – sodass die Zeit bis zu einer potenziellen Zulassung zwar verkürzt wird, aber keine Abstriche bei der Bewertung gemacht werden. Das Sicherheitsniveau bleibt also genauso hoch wie in dem üblichen zentralisierten Verfahren. Ein Impfstoff kann nur dann eine Zulassung erhalten, wenn der Nachweis der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit erfolgt ist.

Stand: 01.04.2021

## **Welche Art und welche Menge an Daten sind erforderlich, um einen sicheren und wirksamen COVID-19-Impfstoff zulassen zu können?**

Mit dem Zulassungsantrag für einen COVID-19-Impfstoff muss ein Arzneimittelentwickler folgende Daten einreichen:

- -Angaben zur Gruppe der Menschen, denen der Impfstoff verabreicht werden soll,
- -pharmazeutische Qualität, einschließlich Angaben zur Identität und Reinheit der Impfstoffbestandteile sowie deren Gehalt und die biologische Aktivität (Potenz),
- -Daten zu jedem Herstellungsschritt und zu den Kontrollen, die sicherstellen, dass jede Impfstoffcharge von gleichbleibend hoher Qualität ist,
- -der Nachweis der Einhaltung internationaler Standards an Laboruntersuchungen (Good Laboratory Practice, GLP), Impfstoffherstellung (Good Manufacturing Practice, GMP) und klinische Prüfungen (Good Clinical Practice, GCP),
- -die verschiedenen durch den Impfstoff erzielten Immunreaktionen,
- -die bei den unterschiedlichen Gruppen von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern beobachteten Wirkungen sowie Nebenwirkungen,
- -Informationen, die aus Folgestudien nach der Zulassung gewonnen werden sollen (zum Beispiel Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit und Immunität),
- -produktspezifische Informationen für die Impfwilligen wie die Fach- und Gebrauchsinformationen sowie die Etikettierung; sie werden vom Antragsteller vorgeschlagen und von den wissenschaftlichen Ausschüssen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA geprüft und genehmigt,
- -der Risikomanagementplan (RMP). Der RMP bietet Informationen zu bekannten und potenziellen Sicherheitsbedenken zum Impfstoff. Er zeigt auf, wie Risiken nach der Zulassung gehandhabt und überwacht und welche Erkenntnisse in Folgestudien gewonnen werden sollen. Der RMP wird vom Ausschuss für Arzneimittelsicherheit der EMA, dem Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), bewertet,
- -der pädiatrische Prüfplan (paediatric investigation plan, PIP). Der PIP ist integraler Bestandteil der Zulassungsunterlagen und muss für jedes neue Arzneimittel unabhängig vom Zulassungsverfahren vorgelegt werden.
- -Die Daten aus den klinischen Prüfungen müssen die Wirksamkeit zum Beispiel in Bezug auf den Schutz vor einer COVID-19-Erkrankung sowie die Unbedenklichkeit des Impfstoffs belegen.

Die Wirksamkeit wird im Rahmen der klinischen Prüfungen insbesondere der Phase 3 ermittelt. Hier wird betrachtet, inwiefern der Impfstoff eine COVID-19-Erkrankung verhindert. COVID-19 ist eine neue Infektionskrankheit, zu der bislang keine eindeutigen Schutzkorrelate für die Wirksamkeit (wie zum Beispiel die neutralisierenden Antikörperspiegel im Blut) bekannt sind.

Die Anforderungen an die Unbedenklichkeit von COVID-19-Impfstoffen sind die gleichen wie für jeden anderen Impfstoff in der EU und werden auch in der Pandemie nicht gesenkt.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA, in dem die Expertinnen und Experten aller Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten die Bewertung vornehmen, führt eine gründliche Bewertung der eingereichten Daten durch. Dabei wird geprüft, ob der Impfstoff von guter Qualität, unbedenklich und wirksam ist und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Nur dann eignet er sich für die Anwendung am Menschen.

Stand: 01.04.2021

### **Wie läuft das zentralisierte Zulassungsverfahren für die europäische Zulassung ab?**

Das zentralisierte Verfahren, das die Europäische Arzneimittelagentur EMA koordiniert, ist das Regelverfahren für die europäische Zulassung eines Arzneimittels.

Im zentralisierten Verfahren dauert die Bewertung eines Zulassungsantrages für ein neues Arzneimittel bis zu 210 Werktagen. In dieser Zeit beurteilen die Arzneimittelexpertinnen und -experten der nationalen Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA die vom Antragsteller vorgelegten Unterlagen zur Qualität, zum Nachweis der Unbedenklichkeit, der Wirksamkeit, und des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Impfstoffkandidaten.

Dieser Zeitraum wird durch ein oder zwei Stopps – den sogenannten Clockstop – unterbrochen. Während eines Clockstops bereitet der Antragsteller seine Antworten auf die vom Ausschuss für Human-Arzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) gestellten Fragen vor. Die maximale Dauer eines Clockstops hängt davon ab, wie lange nach Ansicht des Antragstellers die Beantwortung der Fragen benötigen wird. Die Dauer muss vom CHMP genehmigt werden. In der Regel dauert der erste Clockstop drei bis sechs Monate, der zweite Clockstop ein bis zu drei Monate.

Insgesamt umfasst die Bewertung eines neuen Arzneimittels standardmäßig ungefähr ein Jahr.

Der dringende Bedarf an wirksamen und verträglichen COVID-19-Impfstoffen zur Bekämpfung der Pandemie hat dazu geführt, auf der Grundlage der etablierten Zulassungsverfahren die Prozesse zu beschleunigen, ohne Kompromisse bei der Qualität der eingereichten Daten für eine Nutzen-Risiko-Bewertung zu machen. Ein Beispiel dafür ist das Rolling-Review-Verfahren, bei dem einzelne Datenpakete des Zulassungsdossiers bereits vor der Antragstellung auf Zulassung eingereicht und bewertet werden.

Stand: 01.04.2021

### **Wie erhält ein mRNA-Impfstoff eine Zulassung für Deutschland?**

mRNA-Impfstoffe sind moderne biomedizinische Arzneimittel. Sie können nur in einem zentralisierten Verfahren gemeinsam in der Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum zugelassen werden. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) koordiniert das Verfahren, die Europäische Kommission spricht die Zulassung aus. Zwei Mitgliedstaaten werden im Rahmen eines solchen Verfahrens mit der federführenden Bearbeitung beauftragt (Rapporteur, Ko-Rapporteur): Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) übernimmt häufig bei diesen zentralisierten Zulassungsverfahren eine dieser Rollen.

Stand: 01.04.2021

### **Auf welcher rechtlichen Basis erfolgt in Deutschland eine Chargenprüfung von Impfstoffen?**

Gemäß § 32 Staatliche Chargenprüfung Arzneimittelgesetz (AMG) darf die Charge (eine Produktionseinheit) eines Impfstoffs in Deutschland nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut PEI, dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, geprüft und freigegeben wurde.

Stand: 01.04.2021

### **Was wird bei der Chargenfreigabe von neuen Impfstoffen untersucht?**

Es wird geprüft, ob die Charge nach Herstellungs- und Kontrollmethoden, die dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und den in der Zulassung festgelegten Anforderungen entsprechen, hergestellt und geprüft worden ist. Die in der Chargenprüfung erforderlichen Prüfungen sind jeweils spezifisch für das Impfstoffprodukt und werden vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) festgelegt.

Stand: 01.04.2021

### **Muss die Chargenfreigabe des Corona-Impfstoffs zwingend durch das Paul-Ehrlich-Institut erfolgen?**

Ja, die Chargenfreigabe in Deutschland erfolgt durch das Paul-Ehrlich-Institut. Das Paul-Ehrlich-Institut muss aber nicht zwingend auch die Chargenprüfung durchführen. Die Chargenfreigabe kann auch erfolgen, wenn die zuständige Behörde eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union nach einer experimentellen Untersuchung und nach Prüfung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten zur Herstellung und Testung der Charge festgestellt hat, dass die Voraussetzungen für eine Chargenfreigabe erfüllt sind.

Stand: 01.04.2021

### **Wie kann das Paul-Ehrlich-Institut Chargen von neuartigen mRNA-Impfstoffen prüfen - es hat doch keine Erfahrungen damit?**

In den Zulassungsunterlagen ist festgelegt, wie der Herstellungsprozess des zugelassenen Impfstoffprodukts erfolgen muss und welche Kontrollen bei der Herstellung durchgeführt werden müssen. Die Chargenprüfung umfasst sowohl die Prüfung der eingereichten Chargendokumentation auf Übereinstimmung mit den Anforderungen der Zulassung als auch die Prüfung, ob die geforderten Kriterien bei den entsprechenden Kontrolltestungen erreicht werden.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) führt zudem eine eigene experimentelle Prüfung der mRNA-Impfstoffe durch. Auch wenn die konkrete RNA-Plattform tatsächlich neu für Impfstoffe ist, sind die Methoden zur Testung der RNA-Impfstoffe für das PEI nicht grundsätzlich neu. Daher mussten die RNA-Impfstoff-spezifischen Methoden nur auf Grundlage der am PEI bereits verfügbaren experimentellen Expertise adaptiert werden.

Die in der Chargenprüfung erforderlichen Prüfungen sind jeweils für das Impfstoffprodukt spezifisch und werden vom Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) festgelegt.

Stand: 01.04.2021

### **Wie werden die mRNA-Impfstoffe konkret experimentell geprüft?**

Bei der Chargenprüfung wird die Identität, die Menge und Konzentration sowie die Integrität der im Impfstoff enthaltenen RNA untersucht. Zusätzlich wird der Anteil der RNA bestimmt, der in Lipidpartikeln verpackt ist.

Stand: 21.04.2021

### **Wie lange dauert die Chargenprüfung des Corona-Impfstoffs?**

Im § 32 Arzneimittelgesetz (AMG) ist festgelegt, dass die zuständige Bundesoberbehörde – bei Impfstoffen das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – eine Entscheidung über die Chargenfreigabe innerhalb einer Frist von zwei Monaten nach Eingang der zu prüfenden Chargenprobe zu treffen hat. Diese gesetzliche Frist wird jedoch nicht ausgeschöpft. In der Regel dauert die Chargenprüfung des PEI bei Impfstoffen nur wenige Tage. Oft strebt das PEI die Parallel-Testung an, d.h. die Chargenprüfung erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem der Hersteller ebenfalls noch Chargentests durchführt. So wird Zeit eingespart. Eine Parallel-Testung erfolgt auch bei COVID-19-Impfstoffen.

Stand: 01.04.2021



**Zu welchem Zeitpunkt findet die Chargenprüfung des Corona-Impfstoffs statt?**

Die Chargenprüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) findet häufig parallel zu der finalen Testung der Hersteller statt, sodass durch die Chargenprüfung keine zusätzliche oder nur sehr wenig Zeit nach Beantragung der Chargenfreigabe für ein Impfstoffprodukt benötigt wird. Die Chargenprüfung geht immer der Chargenfreigabe voraus. Nur vollständig geprüfte Chargen können vom PEI für den deutschen Markt freigegeben werden.

Stand: 01.04.2021

**Wie erfolgt die Auswahl der Probe für die Chargenprüfung des Corona-Impfstoffs: Per Zufall oder werden größere Impfstoffmengen für die Testung ins PEI geschickt?**

Nein, der Hersteller schickt Proben der entsprechenden Chargen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), die repräsentativ für die gesamte Charge sind.

Stand: 01.04.2021

**Was passiert nach der Chargenfreigabe des Corona-Impfstoffs durch das Paul-Ehrlich-Institut?**

Nach der staatlichen Chargenfreigabe kann der Impfstoff in Deutschland in Verkehr gebracht und angewandt werden.

Stand: 01.04.2021

**Das Paul-Ehrlich-Institut ist Teil des OMCL-Netzwerkes. Was bedeutet das?**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gehört zum Netzwerk der Offiziellen Medizinischen Kontrolllabore (Official Medicines Control Laboratory, OMCL), die die experimentelle Prüfung von Arzneimitteln in Europa übernehmen können. Das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), eine Direktion des Europarats, koordiniert dieses Netzwerk der amtlichen Arzneimittelkontrolllabore.

Stand: 01.04.2021