



Foto: Picture Alliance

Neue Impfstoffe zur Epidemieprävention

Dr. Siegfried Thom (vfa), 17.05.2017

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

WHO-Prioritätenliste für Infektionskrankheiten mit Epidemie-Potenzial (1)

- Krankheiten mit lange bekanntem Epidemiepotenzial: HIV/AIDS, Tuberkulose, Malaria, Vogelgrippe, Dengue-Fieber
- diverse Programme für Impfstoffe und Therapeutika laufen.
- Dez. 2015: Wissenschaftler und Public Health-Experten erarbeiten für die WHO eine Liste der "top emerging diseases likely to cause major epidemics" – nur Krankheiten mit hohem Bedarf für mehr F&E für Impfstoffe und Therapeutika
- Mai 2016: WHO publiziert diese Liste als "R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics"



Quellen: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>
http://www.who.int/csr/research-and-development/r_d_blueprint_plan_of_action.pdf?ua=1

WHO-Prioritätenliste für Infektionskrankheiten mit Epidemie-Potenzial (2)

Dringender Bedarf für F&E:

- Krim Kongo hämorrhagisches Fieber (CCHF)
- Ebola Virus-Infektion
- Marburg hämorrhagisches Fieber
- Lassa-Fieber
- MERS
- SARS
- Nipah-Fieber
- Rift Valley-Fieber

Starke Bedrohung:

- Chikungunya
- Schweres Fieber mit Thrombozytopenie-Syndrom (SFTS)
- Zika

Quellen: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>

WHO-Prioritätenliste für Infektionskrankheiten mit Epidemie-Potenzial (3)

Gemeinsamkeiten

- alle Viruskrankheiten
(nicht selbstverständlich: vgl. Pest-, Cholera-, Typhusbakterien)
- Krankheiten bislang nur regional verbreitet
(bei Zika aber rasche Ausbreitung [ähnlich Dengue])
- keine zugelassenen Impfstoffe oder Therapeutika verfügbar

Aber:

- Einige Pharma-Unternehmen arbeiten bereits seit einigen Jahren an Impfstoffen gegen Krankheiten der Liste
- CEPI kann auf vorhandener Kompetenz bei Wissenschaftlern und Firmen aufsetzen

Quellen: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>
http://www.who.int/csr/research-and-development/r_d_blueprint_plan_of_action.pdf?ua=1

Laufende Impfstoffprojekte zu Krankheiten der WHO-Prioritätenliste

Dringender Bedarf für F&E:

- Krim Kongo hämorrhagisches Fieber (CCHF)
- Ebola Virus-Infektion MSD III | Janssen + Bavarian III | Tianjin III | GSK II
- Marburg hämorrhagisches Fieber Janssen I | Bavarian I
- Lassa-Fieber Bavarian P
- MERS GeneOne/Inovio I
- SARS GeneOne/Inovio I
- Nipah-Fieber Profectus P
- Rift Valley-Fieber

Starke Bedrohung:

- Chikungunya Themis Bioscience II
- Schweres Fieber mit Thrombozytopenie-Syndrom (SFTS)
- Zika Moderna II | Sanofi I | GeneOne I | Themis I | Takeda P | GSK P

Quellen: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>, Unternehmenswebsites

Laufende und kommende Impfstoffprojekte zu Krankheiten der WHO-Prioritätenliste

Dringender Bedarf für F&E:

- Krim Kongo hämorrhagisches Fieber (CCHF) EU CCHF Vaccine Project
- Ebola Virus-Infektion MSD III | Janssen + Bavarian III | Tianjin III | GSK II
- Marburg hämorrhagisches Fieber Janssen I | Bavarian I
- Lassa-Fieber CEPI | Bavarian P
- MERS CEPI | GeneOne/Inovio I
- SARS GeneOne/Inovio I
- Nipah-Fieber CEPI | Profectus P
- Rift Valley-Fieber

Starke Bedrohung:

- Chikungunya Themis Bioscience II
- Schweres Fieber mit Thrombozytopenie-Syndrom (SFTS)
- Zika Moderna II | Sanofi I | GeneOne I | Themis I | Takeda P | GSK P

Quellen: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>, Unternehmenswebsites

Legende für vorangegangene Schaubilder

Entwicklungsphasen

- P = präklinische Entwicklung, u.a. Erprobung mit Tieren
- I = klinische Phase I: erste Erprobung mit Menschen auf Verträglichkeit
- II = klin. Phase II: Erprobung mit wenigen Teilnehmern auf Wirksamkeit
- III = klin. Phase III: Erprobung mit vielen Teilnehmern auf Wirksamkeit

Unternehmen:

- Bavarian = Bavarian Nordic
- Profectus = Profectus Bioscience
- Tianjin = Tianjin CanSino Biotechnology

Quellen: <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>
http://www.who.int/csr/research-and-development/r_d_blueprint_plan_of_action.pdf?ua=1

Seite 7 © vfa | Pressegespräch G20 | 17. Mai 2017 | Dr. Siegfried Thom, vfa

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Ebola-Virus-Infektion

- Verursacher:** Ebola¹-Viren, Familie Filoviren; 5 Arten
aktuell: Zaire-Ebolaviren (EBOV = ZEBOV)
- Ansteckung:** Kontakt mit Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen von Flughunden u.a. infizierten Tieren oder Menschen
- Regionen:** Teile Afrikas: Epidemien 2007, 2008, 2009, 2012 und 2014-16 (größter Ausbruch mit >28.500 Erkrankungen und 11.300 Toten)
- Symptome:** hohes Fieber, Kopf-, Muskelschmerzen, Bindehautentzündung, Erbrechen, Durchfall, ab 5. Tag: Blutungen in Verdauungs- und Genitaltrakt, Hauteinblutungen
- Mortalität:** im Schnitt 50 %; (25 – 90 %; bei EBOV besonders hoch)
- Vorbeugung:** Vorsichts-/Hygienemaßnahmen; demnächst Impfstoffe

¹ benannt nach Fluss Ebola in Zentralafrika

Quellen: <http://who.int/csr/disease/ebola/en/> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/>

Seite 8 © vfa | Pressegespräch G20 | 17. Mai 2017 | Dr. Siegfried Thom, vfa

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

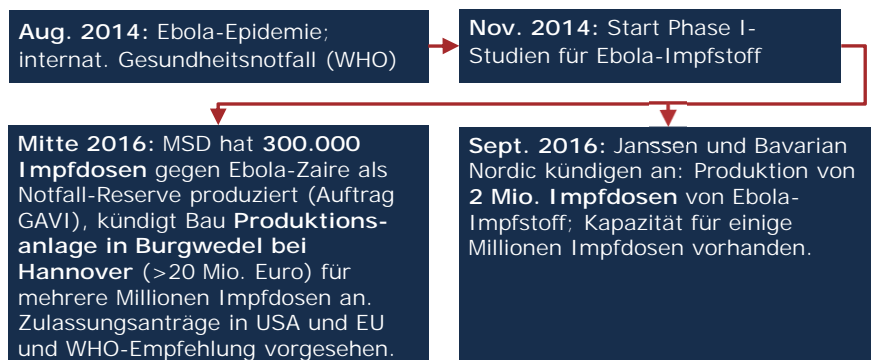
Ebola-Impfstoffe in klinischer Entwicklung

Projekt	Firma, Partner	Weitere Mitwirkende	Phase
rVSV-ZEBOV ²	MSD / NewLink Genetics, Public Health Agency of Canada	NIH, WHO, Ärzte ohne Grenzen, UKE Hamburg, Uni Tübingen u.a. Zulassungseinreichung USA / EU Ende 2017 geplant	III
Ad26-EBOV ³	Janssen	EU, Vivalogics (Deutschland), Centre Muraz, World Vision, Uni Oxford, u.a.	III
MVA-EBOV ⁴	Janssen und Bavarian Nordic	EU, Vivalogics (Deutschland), Centre Muraz, World Vision, Uni Oxford, u.a.	III
Ad5-EBOV ³	Tianjin CanSino	Beijing Institute of Biotechnology	III
ChAd3-ZEBOV ¹	GSK, NIAID	NIH, WHO, Ärzte ohne Grenzen, Epicentre, NIPH	II
5 weitere Impfstoffe in Phase I sowie ca. 20 in präklinischer Entwicklung			

¹ ChAd: Schimpansen-Adenovirus; **ZEBOV**: Zaire Ebola-Virus
³ Ad: Adenovirus

² rVSV: rekombinantes Vesicular Stomatitis Virus
⁴ MVA: Modified Vaccinia Ankara

Ebola-Impfstoff-Entwicklung und -Produktion



Fazit: Kraftakt von Akademie, Industrie und Zulassungsbehörden brachte binnen 2,5 Jahren ersten Ebola-Impfstoff durch die klinischen Prüfungen, so dass Zulassung beantragt werden kann

Zika-Virus

- Verursacher:** Zika-Virus, RNA-Virus, Familie Flaviviren
- Überträger:** Mücken, sexuelle Mensch-zu-Mensch-Übertragung
- Regionen:** ursprünglich Zentralafrika; seit 2015 Übertragungsmeldungen aus 84 Ländern, insbesondere Südsee, Südamerika, Südostasien
- Symptome:** Fieber, Ausschlag, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen; verursacht bei Embryonen Mikrozephalie und Guillain-Barré-Syndrom
- Mortalität:** -
- Vorbeugung:** Mückenschutz/-bekämpfung; kein Impfstoff



Foto: Pixabay, Fotoshop Tofs

Quelle: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>

Zika-Impfstoff-Projekte

Firma	Technologie / Basis	Stand
Moderna	mRNA-Impfstoff	Phase I/II
Sanofi-Pasteur / Walter Reed / BARDA	Inaktiviertes Zika-Virus (ZPIV)	Phase I
Takeda / BARDA	Vollvirus-Impfstoff (inaktiv.) mit Adjuvans	Präklinik
Themis Bioscience	Rekombinanter Lebend- Impfstoff auf Masern-Basis	Phase I (2017)
Inovio/GeneOne	DNA Impfstoff (GLS-5700)	Phase I
GSK/NIH	selbst-amplifizierende mRNA-Technologie	Präklinik

Quelle: 4. Bericht der WHO zu NTD, 2017; Pharmaprojects: clinicaltrials.gov

Rolle deutscher Industriestandorte in der globalen Epidemie-Prävention

- **MSD, Burgwedel:** Voraussichtlich erste Serienproduktion eines Ebola-Impfstoffs weltweit (nach der Zulassung)
- **Bavarian Nordic, Martinsried:** Forschungsstandort für Impfstoffe (auch Ebola- und Marburg-Impfstoff)
- **CureVac, Tübingen, und BioNTech, Mainz:** Entwicklung von Impfstoffen auf Messenger-RNA-Basis
- **Takeda, Singen:** Anlage für neuen Dengue-Impfstoff (derzeit Phase III) im Bau
- **GSK, Dresden:** Produktion von Influenza-Impfstoffen
- **Seqirus, Marburg:** Produktion von Influenza-Impfstoff

Ausblick: Messenger-RNA-basierte Impfstoffe

- CureVac (Tübingen) und BioNTech (Mainz) entwickeln Impfstoffe auf Basis von synthetischer messenger-RNA, die Bauanleitung für Antigen enthält
- Vorteile: keine Kühlkette bei Transport und Lagerung
sehr kurze Produktionszeit von ca. sieben Wochen (CureVac)

RNActive (CureVac):

Tollwut-Impfstoff in Phase I; präklinische Impfstoff-Programme gegen HIV, RSV-Virus, Influenza u.a.

A.I.R. Vaccines (BioNTech):

getestet an Influenza-Modell; Impfstoff-Programm gegen HIV

Weitere Informationen

Die Krankheiten der WHO-Prioritätenliste

Krankheit	Übertragung	Regionen	Mortalität	Impfstoff
Rift Valley Fieber	Mücken	Afrika und Mittlerer Osten		Inaktivierter Impfstoff für Tiere zugelassen, nicht f. Menschen
Lassa-Fieber	Nager-Urin-kontaminierte Lebensmittel; Mensch-zu-Mensch möglich	Teile Afrikas	2 % ambulant; 15–16 % in den Krankenhäusern 30-50 % bei schwangeren Frauen	Kein Impfstoff; Therapie: Ribavirin
Chikungunya-Virus	Mücken	Afrika, Asien, Teile v. Amerika, Europa	Gering	Kein Impfstoff
Marburg Virus	Fledermäuse; Mensch-zu-Mensch	Teile Afrikas	24-88 %	Kein Impfstoff
SFTS	Wahrscheinlich Zecken	China, Korea, Japan	12-30 %	Kein Impfstoff

¹ SFTS (Schweres Fieber mit Thrombozytopenie-Syndrom)

Quellen: WHO; Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Die Krankheiten der WHO-Prioritätenliste

Krankheit	Übertragung	Regionen	Mortalität	Impfstoff
Krim Kongo hämorrhagisches Fieber	Zecken; Mensch-zu-Mensch	Afrika, Osteuropa, Asien (u.a. Mittl. Osten)	10-40%	Inaktivierter, von Maushirn abgeleiteter Impfstoff, nicht zugelassen
SARS ¹	Mensch-zu-Mensch	Weltweite Verbreitung	1 % in jungem Alter; bis 50 % bei Älteren	Kein Impfstoff
Nipah	Mensch-zu-Mensch	Singapur, Indien, Malaysia Bangladesch	In Bangladesch 43 % bis 100 %	Impfstoff nur für Pferde zugelassen
MERS ²	Fledermäuse, Kamele; Mensch-zu-Mensch	Mittlerer Osten	36 %	Kein Impfstoff
Ebola	Flughunde, Mensch-zu-Mensch	Teile Afrikas	Durchschnittlich 50%	Demnächst

¹ SARS (*severe acute respiratory syndrome*)
Quelle: WHO

² MERS (Middle East Respiratory Syndrome)

Seite 17 © vfa | Pressegespräch G20 | 17. Mai 2017 | Dr. Siegfried Thom, vfa

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Für Impfstoffprojekte verwendete neue Technologien

Modifiz. Masern-Impfvirus
mit gentechnisch eingefügtem Erreger-Antigen; trägt es auf der Oberfläche
=> Immunsystem reagiert

Virus als Gen-Überträger
Modifiziertes Vakzinia Virus Ankara (vermehrungsunfähig) mit gentechnisch eingefügtem Erreger-Antigen: => infizierte Zellen produzieren Erreger-Antigen, Immunsystem reagiert

DNA-Ringe (Plasmide)
mit Gen für Erreger-Antigen
=> menschl. Zellen produzieren Erreger-Antigen, Immunsystem reagiert

Messenger-RNA (mRNA)
chemisch hergestelltes Molekül mit Gen für Erreger-Antigen
=> menschl. Zellen produzieren Erreger-Antigen, Immunsystem reagiert

Seite 18 © vfa | Pressegespräch G20 | 17. Mai 2017 | Dr. Siegfried Thom, vfa

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Impfstoff-Projekte



Firma / Virus	Impfstoff/Technologie	Stand
Janssen, Bavarian Marburg (+Ebola Zaire und Sudan)	Prime boost-Vakzine AdVac und MVA-VP (modifizierte Vakzine Ankara Vakzine-Plattform)	Phase I
Bavarian (+ DZIF) Lassa	MVA (Modifizierte Vakzine Ankara)	Präklinik
GeneOne/Inovio MERS	DNA Plasmid-Impfstoff (GLS-5300)	Phase I
GeneOne/Inovio SARS	DNA Plasmid-Impfstoff (GLS-5300)	Phase I

Quellen: 4. Bericht der WHO zu NTD, 2017; Pharmaprojects; clinicaltrials.gov
<http://www.who.int/csr/research-and-development/documents/MVA-presentation.pdf?ua=1>
 Foto: Pixabay, Fotoshop Tofs

Impfstoff-Projekte



Firma / Virus	Impfstoff/Technologie	Stand
Themis Bioscience Chikungunya	Masern Virus-Chik und Chik-202; rekombinant, lebend, attenuiert	Phase II
Profectus Bioscience Nipah	HeV-sG (Hendra Virus, lösliches G-Glykoprotein)	Präklinik
CDC; CEPI-Projekt Rift Valley Fieber	attenuierter rekombinanter Lebend-Impfstoff	Präklinik

Quelle: 4. Bericht der WHO zu NTD, 2017; Pharmaprojects; clinicaltrials.gov
 Foto: Pixabay, Fotoshop Tofs