

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Federal Institute for Vaccines
and Biomedicines

// JAHRESBERICHT / ANNUAL REPORT 2015/2016 //



INHALT CONTENTS

MITEINANDER TOGETHER	4
FORSCHUNG RESEARCH	22
INTERNATIONALE ARBEIT INTERNATIONAL WORK	40
REGULATION REGULATION	54
ORGANISATION ORGANISATION	76
DRITTMITTELPROJEKTE EXTERNALLY FUNDED PROJECTS	108
HAUSHALT / FINANZEN PROCUREMENT / FINANCES	111
LEISTUNGEN PERFORMANCE	112
CHARGENFREIGABE EXPERIMENTELL BATCH RELEASE EXPERIMENTAL	117
PUBLIKATIONEN PUBLICATIONS	118
IMPRESSUM PUBLISHING INFORMATION	136



// RASANTE FORTSCHRITTE BEI BIOMEDIZINISCHEN ARZNEIMITTELN //

RAPID ADVANCES IN BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS

Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts PEI, und Prof. Stefan Vieths, Vize-Präsident, im Gespräch

Was für Entwicklungen gab es 2015/16 bei biomedizinischen Arzneimitteln?

Professor Cichutek: Das Paul-Ehrlich-Institut war wissenschaftlich und regulatorisch an der Entwicklung und Evaluation von Vektorimpfstoffen gegen Ebola, Malaria und Dengue beteiligt. Wichtiges Thema bei den Gen- und Zelltherapeutika waren umprogrammierte körpereigene CAR-T-Zellen, die Tumorzellen abtöten, sowie die erste Zulassung eines onkolytischen Virus gegen eine Tumorerkrankung. An allen europäischen Verfahren zu Checkpoint-Inhibitoren – einer vielversprechenden Gruppe monoklonaler Antikörper gegen Krebs – war das PEI aktiv beteiligt. In der Hämatologie haben Experten des PEI Gerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit in die Zulassung überführt.

Professor Vieths: In der Allergologie spielt die Therapieallergeneverordnung, die TAV, weiter eine große Rolle. Achtzig Therapieallergene befinden sich in der Entwicklung, eine Reihe von Studien sind abgeschlossen. Wir sind optimistisch, dass 2017 das erste unter der TAV entwickelte Therapieallergen seine Zulassung erhalten könnte.

Professor Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut PEI and Vice President Professor Stefan Vieths in conversation.

What sort of developments were there in biological medicinal products in 2015/16?

Professor Cichutek: The Paul-Ehrlich-Institut was involved on a scientific and regulatory level in the development and evaluation of vector vaccines against Ebola, malaria and dengue. Important topics in gene and cell therapeutics included reprogrammed endogenous CAR-T cells that can kill tumour cells and the first marketing authorisation of an oncolytic virus against a tumour disease. The PEI was actively involved in all the European procedures relating to checkpoint inhibitors – a promising group of monoclonal antibodies against cancer. In haematology, PEI experts assisted in the marketing authorisation of coagulation factor with extended half-lives.

Professor Vieths: In allergology, the Therapy Allergen Ordinance, the TAV, continues to play a major role. Eighty therapy allergens are currently under development, and a number of studies have been completed. We are optimistic that in 2017 the first therapy allergen developed under the TAV could be granted marketing authorisation.



Professor Klaus Cichutek, Präsident President

Welche Entwicklungen gibt es bei der europäischen Arbeit?

Cichutek: 2015/16 hatte das PEI eine führende Rolle bei der Gruppe der Leiter der europäischen Arzneimittelbehörden, der HMA. Ich war gleichzeitig Vorsitzender der HMA-Management Group und Mitglied im Management Board der Europäischen Arzneimittelagentur, der EMA, und konnte mich dafür einsetzen, eine gemeinsame Strategie von EMA und HMA und einen HMA-Arbeitsplan bis 2020 zu etablieren und damit das europäische Arzneimittel-regulatorische Netzwerk zu stärken.

Vieths: Bei den Allergenen konnte das PEI seine Expertise nutzen, um die Harmonisierung der Regulation von Test- und Therapieallergenen in Europa voranzubringen. Ich wurde gebeten, eine Ad-hoc-Gruppe bei der HMA zu etablieren und ein Positionspapier auszuarbeiten. Zugute kommt uns: Das PEI hat als einzige Zulassungsbehörde in Europa eine spezialisierte Allergologie-Abteilung.

Welche Folgen hat der Brexit?

Cichutek: Die EMA wird ihren Sitz in London verlassen und die Arzneimittelagenturen des Vereinigten Königreichs werden sich voraussichtlich in geringerem Maße oder nicht mehr an europäischen Verfahren beteiligen. Andere europäische Länder müssen die entstehenden Lücken schließen – wir werden uns hier engagieren.

Wie engagiert sich das PEI international?

Cichutek: Das PEI hat sich durch seinen erfolgreichen Einsatz bei der Bewältigung der Ebola-Epidemie für das *Global Health Programme* des Bundesministeriums für Gesundheit qualifiziert. Ziel ist die Bekämpfung von Epidemien und Tropenkrankheiten. Das Referat 'Internationale Koordination, regulatorischer Service' hat 2016 begonnen, eine Gruppe von sieben Wissenschaftlern aufzubauen, deren Aufgabe es ist, regulatorische Systeme in Afrika zu stärken.

Wie waren die Ergebnisse des Pharma-Dialogs 2016?

Cichutek: Eine Zusammenarbeit zwischen PEI, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie dem Gemeinsamen Bundesausschuss, dem G-BA, wurde verbind-

What developments were there in the European activities?

Cichutek: In 2015/16, the PEI had a leading role in the Heads of Medicines Agencies, the HMA. I was simultaneously Chair of the HMA Management Group and a member of the Management Board of the European Medicines Agency, the EMA, and was able to work for the establishment of a joint strategy for the EMA and the HMA and an HMA work plan up to 2020, thus strengthening the European network for medicinal product regulation.

Vieths: In the field of allergens, the PEI was able to use its expertise to promote the harmonisation of the regulation of test and therapy allergens in Europe. I was asked to establish an ad hoc group at the HMA and to prepare a position paper. We benefit from the fact that the PEI is the only marketing authorisation agency in Europe which has a specialised Allergology division.

What will be the consequences of Brexit?

Cichutek: The EMA will leave its headquarters in London and it is likely that the UK's medicines agencies will participate in European procedures to a lesser extent or not at all. Other European countries will have to fill the resulting gaps – we will do our part in this.

How has the PEI been involved on an international level?

Cichutek: The PEI qualified for the Global Health Programme of the Federal Ministry of Health through its successful efforts to tackle the Ebola epidemic. The aim is to combat epidemics and tropical diseases. In 2016, the 'International Coordination, Regulatory Service' unit began to set up a group of seven scientists from six nations whose task is to strengthen regulatory systems in Africa.

What were the results of the pharma dialogue 2016?

Cichutek: There was a binding agreement on cooperation between the PEI, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices and the Federal Joint Committee, the G-BA. Applicants have the option of applying for advice from the competent higher federal authority, together with the office of the G-BA. The advantage is that aspects of the benefit-risk analysis for the marketing authorisation and the G-BA's assessment of the benefits can already be taken into account in the planning of the pivotal clinical trial.

What developments were there in product testing?

Vieths: Product testing is largely organised via the European network of Official Medicines Control Laboratories. The PEI tests a large number of vaccines and biological medicinal products for Europe. In 2016, our testing laboratories received a flexible accreditation from the German Accreditation Body, the DAkkS, which means that we can further develop test systems on an ongoing basis under our own responsibility. Our laboratories were also successfully accredited by the EDQM in 2017. We want increasingly to introduce innovative methods in product testing to enable us, for example, to

lich vereinbart. Antragsteller haben die Möglichkeit, eine Beratung der zuständigen Bundesoberbehörde zusammen mit der Geschäftsstelle des G-BA zu beantragen. Vorteil ist: Bei Planung der pivotalen klinischen Prüfung können bereits Aspekte der Nutzen-Risiko-Analyse für die Zulassung sowie die Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt werden.

Welche Entwicklungen gab es bei der Produktprüfung?

Vieths: Die Produktprüfung wird größtenteils über das europäische Netzwerk offizieller medizinischer Kontrolllabore organisiert. Das PEI prüft viele Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel für Europa. Unsere Prüflabore erhielten 2016 von der Deutschen Akkreditierungsstelle, der DAkkS, eine flexible Akkreditierung. Das heißt, wir können Testsysteme in eigener Verantwortung kontinuierlich weiterentwickeln. Auch die EDQM akkreditierte 2017 erfolgreich unsere Labore. Wir wollen verstärkt innovative Methoden in die Produktprüfung bringen, um beispielsweise Qualitätsdefekte oder Arzneimittel-fälschungen schnell und zuverlässig zu erkennen.

Was bedeutet die neue IVD-Verordnung für das PEI?

Cichutek: Das PEI brachte bereits bei der Erarbeitung der neuen europäischen Verordnung über In-vitro-Diagnostika seine Expertise ein. Europäische Referenzlabore werden zukünftig in die Bewertung von Hochrisiko-Diagnostika der Klasse D eingebunden sein. Das Prüflabor PEI-IVD strebt eine Benennung als EU-Referenzlabor an.

Wie hat sich die Forschung entwickelt?

Vieths: Die regulatorische sowie die Grundlagenforschung haben weiter Fahrt aufgenommen. 2015/16 hat das PEI rund zehn Millionen Euro mehr an Drittmitteln eingeworben, deutlich mehr als die beiden Jahre zuvor. In Folge stieg auch die Anzahl der Publikationen.

2015/16 gab es personelle und strukturelle Veränderungen.

Cichutek: Privatdozentin Dr. med. Isabelle Bekeredjian-Ding übernahm als ausgewiesene Expertin die Leitung der Abteilung Mikrobiologie. Ein Generationswechsel bei einigen Fachgebiets- und Referatsleitern fand statt. Durch gezielte Nachwuchsförderung war es möglich, diese Positionen zum Teil mit erfahrenen PEI-Wissenschaftlern zu besetzen. Die 2016 gegründete Abteilung Grundsatzfragen, Koordination koordiniert die umfangreichen internationalen Tätigkeiten sowie die europäische regulatorische Arbeit im PEI.

Wie stellt sich das PEI für die nächsten Jahre auf?

Cichutek: In einem gemeinsamen Prozess haben wir 2016 eine PEI-Zieleplanung bis 2020 erarbeitet. Um unsere internen Prozesse weiter zu optimieren, bereitet das neu gegründete Referat 'Organisation' der Abteilung Verwaltung eine Organisationsuntersuchung des PEI vor.

Vieths: Beim PEI-Gesamtkonzept gibt es gute Nachrichten: Das PEI soll an einem Standort im Rhein-Main-Gebiet in einem Zeitfenster von rund zehn Jahren neu erbaut werden.

identify quality defects or counterfeit medicinal products quickly and reliably.

What does the new IVD Regulation mean for PEI?

Cichutek: The PEI has already contributed its expertise to the development of the new European In Vitro Diagnostics Regulation. In future, European reference laboratories will be involved in the assessment of high-risk Class D diagnostics. The testing laboratory PEI-IVD has the necessary expertise and aims to be appointed as an EU reference laboratory.

How has research developed over the past two years?

Vieths: The PEI's research has continued to pick up speed. In 2015/16, the PEI attracted around another ten million euros in external funding, significantly more than in the previous two years. As a result, the number of publications also rose.

There were both personnel and structural changes.

Cichutek: Dr Isabelle Bekeredjian-Ding, a recognised expert in the field, took over as head of the 'Microbiology' division. There was a change of generations in the heads of some sections and units. Thanks to a targeted promotion of young talent, it was possible to fill some of these positions with experienced PEI scientists. The new 'Major Policy Issues, Coordination' division, which was established in 2016, coordinates the PEI's extensive international activities and the European regulatory work.

How is the PEI positioned for the next few years?

Cichutek: In 2016, in a joint process, the PEI drew up a plan of its goals up to 2020. To optimise our internal processes, the newly established 'Organisation' unit of the Administration division is preparing an organisational review.

Vieths: In terms of the PEI overall concept there is good news: the PEI is to be rebuilt at a location in the Rhine-Main region within a time frame of around ten years.



Professor Stefan Vieths, Vizepräsident Vice President

// MITEINANDER //

TOGETHER





// PRÄSIDENT ALS REGULATOR UND FORSCHER: INNOVATIVEN BIOMEDIZINISCHEN THERAPIEN DEN WEG BEREITEN //

PRESIDENT AS REGULATOR AND RESEARCHER: PAVING THE WAY FOR
INNOVATIVE BIOMEDICAL THERAPIES

Das Paul-Ehrlich-Institut feierte den 60. Geburtstag des Präsidenten Prof. Klaus Cichutek mit einem Symposium und einem Fest.

Am 26. Februar veranstaltete das PEI zu Ehren des 60. Geburtstags seines Präsidenten, Prof. Klaus Cichutek, das Symposium 'Biomedizinische Arzneimittel im Zentrum translationaler Forschung und Regulation'. Die Veranstaltung zeigte eindrücklich das weitgespannte nationale und internationale Netzwerk des PEI im Bereich Arzneimittelregulation und Forschung. Hochkarätige Redner und Wegbegleiter beleuchteten verschiedene Aspekte der translationalen Forschung und Regulation. Wissenschaftler aus renommierten Universitäten, der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, der US-amerikanischen Food and Drug Administration FDA, der Europäischen Kommission EK, der Weltgesundheitsorganisation WHO und der Leopoldina diskutierten wissenschaftliche und regulatorische Aspekte. Bei einer anschließenden Feier honorierten die Gäste mit viel Humor den Präsidenten. Ein Tischkicker, das Geburtstagsgeschenk der PEI-Mitarbeiter an den bekennenden Eintracht-Fan, führte zu ausgelassenen Wettkämpfen auf höchster europäischer Ebene.

The Paul-Ehrlich-Institut PEI marked the 60th birthday of its President, Prof. Klaus Cichutek, with a symposium and a celebration.

On 26th February, the PEI held a symposium entitled 'Biomedicines at the heart of translational research and regulation' in honour of the 60th birthday of its President, Prof. Klaus Cichutek. The event was an impressive demonstration of the PEI's far-reaching national and international network in the area of medicinal product regulation and research. High-calibre speakers and colleagues elucidated various aspects of translational research and regulation. Scientists from renowned universities, from the European Medicines Agency EMA, the US Food and Drug Administration FDA, the European Commission EC, the World Health Organization WHO and the German National Academy of Sciences Leopoldina discussed scientific and regulatory issues. This was followed by a celebration at which the guests honoured the President

Wegbereiter für die Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien

Cichutek leitet seit 2009 das PEI als Präsident, zuvor war er acht Jahre Vizepräsident. Der außerplanmäßige Professor für Biochemie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main fokussierte sich in seiner Forschung zunächst auf Retrovirologie und Gentherapie, später auf biomedizinische Arzneimittel. Nach einem Forschungsaufenthalt an der University of California in Berkeley begann er 1988 als Leiter der Forschungsgruppe ‚Molekularbiologie‘ im PEI. Früh erkannte er das Potenzial von Arzneimitteln für neuartige Therapien ATMP und übernahm 1994 die Leitung neu gegründeten Abteilung ‚Medizinische Biotechnologie‘ mit diesem Schwerpunkt. Seine Strategie, durch die Kombination von Forschung und Regulation für zukünftige Zulassungsaufgaben gewappnet zu sein, ging auf. 2007 verabschiedete das Europäische Parlament für die EU die ATMP-Verordnung. Damit wurden diese innovativen Arzneimittel – Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und bearbeitete Gewebeprodukte – zulassungspflichtig.

Präsenz in Europa und bei der WHO

Cichutek ist als internationaler Akteur präsent: Die gemeinsame *EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020* der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und der Leiter der europäischen Zulassungsbehörden HMA begleitete er als Vorsitzender der HMA-Management Group. Bei der WHO ebnet Cichutek als Mitglied der international besetzten Ausschüsse Expert Committee for Biological Standardisation ECBS und des Product Development for Vaccines Advisory Committee PD-VAC den Weg für die weltweite Standardisierung von Impfstoffen und Blutzubereitungen sowie die beschleunigte Entwicklung neuer Impfstoffe.



Prof. Guido Rasi, Leiter der EMA, und Dr. Christa Wirthumer-Hoche, Vorsitzende des EMA Management Boards, beim Spiel gegen die Präsidenten des PEI.

Prof. Guido Rasi, Executive Director of the European Medicines Agency EMA, and Dr Christa Wirthumer-Hoche, Chair of the EMA Management Board, playing against the presidents of the PEI.



Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI President of the PEI

with a great deal of humour. The gift of a table football game, a birthday present from the PEI staff to the keen Eintracht Frankfurt fan, led to high-spirited contests at the highest European level.

Pioneer in the evaluation of advanced therapy medicinal products

Prof. Cichutek has been President of the PEI since 2009, before which he was Vice President for eight years. In his research, the Extraordinary Professor of Biochemistry at the Goethe University in Frankfurt am Main initially focused on retrovirology and gene therapy, and then subsequently on biomedicines. After a research visit at the University of California in Berkeley, he started out at the PEI in 1988, as head of the ‘Molecular Biology’ research group. He recognised the potential of advanced therapy medicinal products ATMPs at an early stage and in 1994 he took over as head of the newly established ‘Medical Biotechnology’ division focusing on this area. His strategy of being prepared for future marketing authorisation duties through a combination of research and regulation proved successful. In 2007, the European Parliament adopted the so-called ATMP Regulation for the EU. As a result, these innovative medicinal products – gene therapies, somatic cell therapeutics and tissue engineered products – became subject to marketing authorisation.

Presence in Europe and at WHO

Prof. Cichutek is active on the international stage: as Chair of the HMA Management Group, he played a key role in the preparation of the joint EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020 by the EMA and the Heads of Medicines Agencies HMA. At WHO, as a member of the multinational Expert Committee on Biological Standardization ECBS and of the Product Development for Vaccines Advisory Committee PD-VAC, Prof. Cichutek helps pave the way for the worldwide standardisation of vaccines and blood preparations and for the accelerated development of new vaccines.



// 100. TODESTAG PAUL EHRLICH: FESTAKT, AUSSTELLUNG UND SYMPOSIUM //

100TH ANNIVERSARY OF THE DEATH OF PAUL EHRLICH: OFFICIAL CEREMONY, EXHIBITION AND SYMPOSIUM

Unsichtbares sichtbar machen: Paul Ehrlichs Blick durchs Mikroskop – vor 100 Jahren verstarb der Begründer der Immunologie.

Am 20. August 1915 verstarb Nobelpreisträger Paul Ehrlich im Alter von 61 Jahren. Er war Gründer, erster Direktor und Namensgeber des Paul-Ehrlich-Instituts, das bis heute seine Arbeit in Forschung, Zulassung und Prüfung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln fortführt.

Lebenswissenschaftler par Excellence

Seit frühester Jugend schlug Paul Ehrlichs Herz für die Forschung. Krankheitserreger und Zellen färbte er an, um sie im Mikroskop sichtbar zu machen und das Wechselspiel zwischen

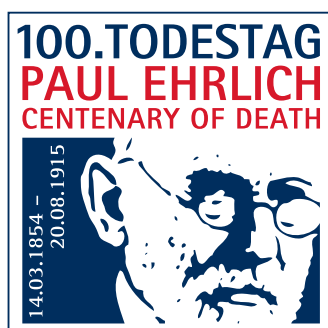
Infektion und Immunsystem zu erforschen. Er etablierte eine Methode zur Färbung von Mastzellen und verhalf Robert Koch, der die Erreger der Tuberkulose, die Tuberkelbazillen, entdeckt hatte, zu einem verbesserten Färbenachweis. Mit seiner Seitenkettentheorie

Making the invisible visible: Paul Ehrlich's view through the microscope – the founder of immunology died one hundred years ago

On 20 August 1915 Nobel laureate Paul Ehrlich died at the age of 61. He was the founder and first director of the Paul-Ehrlich-Institut, which bears his name and which to this day continues his work in research, marketing authorisation and testing of vaccines and biomedicines.

Life scientist par excellence

From his earliest years, Paul Ehrlich was an enthusiastic researcher. He stained pathogens and cells with dyes to make them visible under the microscope and to examine the interaction between infection and the immune system. He established a method for the staining of mast cells and helped Robert Koch, who had discovered the causative agents of tuberculosis, tubercle bacilli, find an improved staining detection technique. With his side-chain theory, Ehrlich laid the foundations for the current understanding of the immune system, for which he was awarded the Nobel Prize in 1908. In 1909 the discovery of Salvarsan, a medicinal treatment for





Elizabeth Brody, Urenkelin von Paul Ehrlich
Great-granddaughter of Paul Ehrlich

legte Ehrlich den Grundstein zum heutigen Verständnis des Immunsystems und erhielt dafür 1908 den Nobelpreis. Die Entdeckung des Salvarsans gegen Syphilis 1909 markiert einen weiteren Meilenstein – das ‚Heilarsen‘ war das erste systematisch entwickelte und spezifisch wirkende Therapeutikum. Um die Herstellung von biomedizinischen Arzneimitteln in gleichbleibender Qualität zu gewährleisten, führte er die staatliche Chargenprüfung ein. So wurde jede Charge des von Emil von Behring entdeckten Diphtherie-Antikörperserums vor der Anwendung im Labor auf seine Wirksamkeit getestet – die Diphtherie, der Würgeengel der Kinder, verlor seinen Schrecken.

Festakt, Symposium und Ausstellung

Unter der Schirmherrschaft von Hermann Gröhe, Bundesminister für Gesundheit, fand am 22. November 2015 ein Festakt zur Erinnerung an den 100. Todestag in der Paulskirche in Frankfurt/Main statt. Prof. Stefan W. Hell, Nobelpreisträger für Chemie 2014, referierte über die Entwicklung von der Mikroskopie zur Nanoskopie, die das Unsichtbare von Immunzellen sichtbar macht – eine konsequente Weiterführung der Arbeit von Paul Ehrlich. Dieser habe durch die spezifische Färbung von Zellen erst ermöglicht, mit dem Lichtmikroskop das Immunsystem zu erforschen, erklärte Dr. Axel Hüntelmann, Autor der jüngsten Paul-Ehrlich-Biographie. Die Urenkelin von Paul Ehrlich, Elizabeth Brody aus New York, erinnerte in bewegenden Worten an ihren Urgroßvater. Zuvor besuchte sie mit dem Leiter der Abteilung Immunologie, Prof. Ger van Zandbergen, der die Veranstaltungen organisierte, das Grab von Paul Ehrlich auf dem jüdischen Friedhof in Frankfurt. Begleitend stellte die Ausstellung ‚Arsen und Spitzenforschung‘ Leben und Arbeit von Paul Ehrlich dar. Zu sehen war sie 2015 im Berliner Medizinhistorischen Museum der Charité sowie im Historischen Museum in Frankfurt am Main. Ein wissenschaftliches Symposium ‚From Salvarsan to Personalised Medicine‘ im November 2015 mit vielen hochkarätigen Vortragenden stellten Ehrlichs visionäre Gedanken in den Kontext aktueller Forschung.

syphilis, marked another milestone – this ‘healing arsenic’ was the first systematically developed and targeted therapeutic product. In order to ensure consistent quality in the manufacture of biomedicines, he introduced official batch testing. Thus, every batch of the diphtheria antitoxin discovered by Emil von Behring was tested for its efficacy before use in the laboratory – diphtheria, the strangling angel of children, began to lose its terror.

Official ceremony, symposium and exhibition

Under the patronage of Hermann Gröhe, the Federal Minister of Health, an official ceremony was held on 22 November 2015 at the Paulskirche in Frankfurt am Main to commemorate the 100th anniversary of Paul Ehrlich’s death. Prof. Stefan W. Hell, winner of the 2014 Nobel Prize for Chemistry, spoke about the progress from microscopy to nanoscopy, which makes the invisible elements of immune cells visible – a consistent continuation of Paul Ehrlich’s work. Dr Axel Hüntelmann, author of the latest Paul Ehrlich biography, explained that it was Ehrlich who, by the specific staining of cells, first made it possible to investigate the immune system using a light microscope. Paul Ehrlich’s great-granddaughter, Elizabeth Brody from New York, recalled her great-grandfather in some moving words. Before the ceremony she had visited Paul Ehrlich’s grave at the Jewish cemetery in Frankfurt, together with the head of the Immunology division, Prof. Ger van Zandbergen, who organised the events. In addition, Paul Ehrlich’s life and work was presented in an exhibition entitled ‘Arsenic and Top Science’. It could be seen in 2015 at the Berlin Museum of Medical History at the Charité University Hospital and at the Historical Museum in Frankfurt am Main. In November 2015, a scientific symposium ‘From Salvarsan to Personalised Medicine’, with many high-profile speakers, placed Ehrlich’s visionary ideas in the context of current research.



// ÄRZTIN, FORSCHERIN UND MANAGERIN: DEN WECHSEL GESTALTEN //

PHYSICIAN, RESEARCHER AND MANAGER: SHAPING CHANGE

Privatdozentin Dr. Isabelle Bekerredjian-Ding leitet seit Januar 2015 die Abteilung Mikrobiologie.

Privatdozentin Dr. Isabelle Bekerredjian-Ding sieht sich als forschende Ärztin. „Ich kann den Patienten auf vielfältige Weise helfen – am Krankenbett, im Labor und durch Forschung.“ Mit der Leitung der Abteilung Mikrobiologie am Paul-Ehrlich-Institut PEI kann sie nun auch auf regulatorischer und gesundheitspolitischer Ebene gestalten und die Patientenversorgung verbessern.

Ich bin Change-Managerin, strukturiere gern,
will Neues aufbauen und Vorhandenes verbessern,
immer da, wo Bedarf besteht.

Bekerredjian-Ding studierte Medizin in Heidelberg, Padova und New York. „In München hatte ich danach die Chance, eine exzellente klinische Ausbildung für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Pneumologie, Kardiologie und Nephrologie zu erhalten.“ Nach Forschungsaufenthalten in Texas und München entschied sie sich für eine Karriere in der klinischen Mikrobiologie und habilitierte in den Fächern Immunologie und Mikrobiologie. Ihre Lehrtätigkeit an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn übt sie weiterhin aus.

Dr Isabelle Bekerredjian-Ding has been head of the Microbiology division since January 2015.

Dr Isabelle Bekerredjian-Ding sees herself as a physician scientist. “I can help patients in many ways – in the hospital, in the laboratory and by research.” As the head of the Microbiology division at the Paul-Ehrlich-Institut PEI, she can now also shape the regulatory and public health policy environment and improve patient care.

I am a change manager, I like structuring,
want to create new things and improve existing
systems, wherever the need exists.

Dr Bekerredjian-Ding attended medical school at Heidelberg, Padova and New York. “In Munich, I then had the opportunity to receive excellent clinical training in internal medicine, focusing on pulmonology, cardiology and nephrology.” After research stays in Texas and Munich, she decided to pursue a career in clinical microbiology and received her habilitation in the fields of immunology and microbiology. She continues her teaching activities at the University of Bonn.



Kliniker in leitenden Positionen sind Manager

Die ersten zwei Jahre am PEI war Bekeredjian-Ding vor allem mit Management-Aufgaben beschäftigt. Ihr kam zugute, dass sie an der Universität Heidelberg ein Managementprogramm absolvierte und in Bonn als Leitung des mikrobiologischen Labors des Universitätsklinikums bereits Erfahrung sammeln konnte. „In der Universitätsmedizin steht heute im Alltag häufig die Ökonomisierung der Medizin im Vordergrund. Das interessiert mich durchaus, und doch liegt mein primäres Interesse in den fachlichen Innovationen, die die Qualität, die Leistungsfähigkeit und den Fortschritt in der klinischen Versorgung gewährleisten.“ Das kann ihr das PEI als Forschungsinstitut, Zulassungsbehörde und gesundheitspolitischer Akteur mit komplexen nationalen, europäischen und globalen Aufgaben bieten. Mitarbeit an Richtlinien, Gesetzen und Politikberatung macht es möglich, grundlegend mitzugestalten. „Hier kann ich meine Kenntnisse, Erfahrungen und Werte zum Wohl des Gesundheitssystems einbringen.“ Gleich zu Beginn stand die Ärztin vor einer besonderen Herausforderung. Lieferengpässe bei Impfstoffen machten es notwendig, ein Konzept zu entwickeln. Gemeinsam mit anderen Gesundheitsbehörden und den Herstellern entwickelte sie eine abgestimmte Informationskaskade, die das Referat ‚Presse, Informationen‘ auf der Internetseite des PEI publizierte. „Dadurch bekam ich rasch einen Überblick über die Funktionsweise des Gesundheitssystems, seine Institutionen und deren Ansprechpartner“, so Bekeredjian-Ding. „Wie kommt ein Arzneimittel auf den Markt, wie sind die Abläufe in Europa und an welchen Stellschrauben kann man drehen, um die Versorgungssituation zu verbessern.“

Tests auf dem Prüfstand

Das Fachgebiet ‚Mikrobiologische Sicherheit‘ prüft bei Zulassungsanträgen für biomedizinische Arzneimittel wie Impfstoffe, Zelltherapeutika und Blutprodukte die Konzepte zur Gewährleistung der mikrobiologischen Unbedenklichkeit.

Clinicians in senior positions are managers

In her first two years at the PEI, Dr Bekeredjian-Ding was primarily occupied with management tasks. She benefited from the fact that she had attended a management programme at the University of Heidelberg and had already gained experience as head of the microbiological laboratory of the University Hospital of Bonn. „In the university hospital environment, the economisation of medicine is often the focus. I am actually very interested in these matters but my primary interest is in technical innovations that guarantee the quality, performance and progress of clinical care.“ The PEI, in its capacity as a research institute, a competent authority and a player in health policy, with complex national, European and global responsibilities, represents an excellent platform for these interests. Working on guidelines, legislation and policy advice enables the PEI to play an active role part in fundamentally shaping the healthcare environment. „Here I can contribute my knowledge, my experience and my values for the benefit of the healthcare system.“

Right from the start, the physician was faced by a special challenge. Supply constraints of vaccines made it necessary to develop a concept for dealing with shortages. Together with other health authorities and the manufacturers, she developed a coordinated information cascade which the ‘Press and Information Office’ published on the PEI website. „This gave me a quick introduction to the way in which the healthcare system works, its institutions and their contact persons,“ says Dr Bekeredjian-Ding. „How does a medicinal product come onto the market, what are the procedures in Europe and what adjustments can be made to improve supply reliability?“

Testing the tests

In the context of applications for the marketing authorisation of biomedicines, such as vaccines, cell therapeutics and blood products, the ‘Microbiological Safety’ section tests the concepts that are used for ensuring that these biomedicines are microbiologically harmless. Specific and sensitive methods are required for reliably detecting and inactivating infectious agents. Dr Bekeredjian-Ding attaches great importance to an evidence-based approach and to modern techniques. She is dedicated to the goal of optimising the pharmaceutical microbiological testing of medicinal products, because she can see some areas of underperformance, especially in the development of time-saving methods. She initiated changes in the conducting of routine testing in her division. „It is only with a scientific approach that you can develop up-to-date test concepts and make regulatory decisions that go beyond formal testing.“

Spezifische und sensitive Methoden sind gefordert, um Infektionserreger zuverlässig nachzuweisen und zu inaktivieren. Bekeredjian-Ding legt großen Wert auf evidenzbasiertes Vorgehen und moderne Techniken. Ihr dezidiertes Ziel ist es, die pharmazeutische mikrobiologische Testung von Arzneimitteln zu optimieren, denn sie sieht Defizite insbesondere bei der Entwicklung zeitsparender Methoden. Sie stieß Änderungen in der Routinetestung ihrer Abteilung an. „Nur mit einer wissenschaftlichen Herangehensweise kann man zeitgemäße Prüfkonzepte erarbeiten und regulatorische Entscheidungen treffen, die über eine formale Prüfung hinausgehen.“ Publiziertes Wissen und kontinuierlicher Fortschritt müssen berücksichtigt und Richtlinien regelmäßig hinterfragt werden.

Der Erfahrung muss die Neugier des Forschers zur Seite stehen.

Wenn Mitbewohner zum Problem werden

Bekeredjian-Ding erforscht die Interaktion von Bakterien mit dem menschlichen Immunsystem. Bei gesunden Menschen besiedeln sogenannte kommensale Bakterien Haut und Schleimhäute, ohne dem Körper zu schaden. Eine fein abgestimmte Interaktion führt dazu, dass diese Bakterien nicht vom Immunsystem des Menschen zerstört werden. Im Gegenzug lösen sie keine Entzündungsreaktion aus. Dieser Zustand wird als symbiotischer Toleranzstatus bezeichnet. Allerdings überwinden bestimmte kommensale Bakterien die schützende Barriere des Immunsystems und lösen eine Infektion aus. Besonders bedrohlich wird die Situation, wenn es sich dabei um multiresistente Keime handelt, die nicht auf eine Antibiotikabehandlung ansprechen. Bekeredjian-Ding und ihr Team untersuchen die Interaktion kommensaler Bakterien und menschlicher Immunzellen. Ziel ihrer Forschung sind maßgeschneiderte Impfstrategien, die den Hausfrieden zwischen Bakterien und Mensch wieder herstellen – und das Immunsystem so stimulieren, dass es spezifisch resistente Stämme erkennt und deren Verbreitung verhindert. Die Wissenschaftler haben sich auf die Immunantwort von *Staphylococcus aureus* spezialisiert und untersuchen innovative Impfstrategien.

„Als Ärztin und Forscherin am PEI ist es mein Ziel, innovative Therapieansätze und Prüfmethoden zu unterstützen“, fasst Bekeredjian-Ding zusammen. „Als Abteilungsleiterin kann ich Rahmenbedingungen schaffen, in denen das möglich ist.“

Published findings and ongoing progress must be taken into account, and guidelines must be regularly questioned.

The researcher's curiosity must be supported by experience.

When cohabitants become a problem

Dr Bekeredjian-Ding conducts research into the interaction of bacteria with the human immune system. In healthy people, commensal bacteria colonise the skin and mucous surfaces without harming the body. A fine-tuned interaction implies that these bacteria are not destroyed by the human immune system. In return, they do not trigger an inflammatory reaction. This is described as a state of symbiotic tolerance. Specific commensal bacteria, however, can overcome the protective barrier of the immune system and trigger an infection. This situation becomes especially threatening if it involves multidrug-resistant bacteria which do not respond to treatment with antibiotics. Dr Bekeredjian-Ding and her team are investigating the interaction between commensal bacteria and human immune cells. The aim of their research is to develop tailored vaccination strategies that restore the peaceful interaction between bacteria and the human host – and stimulate the immune system to specifically recognise resistant strains and prevent their spread. The researchers have specialised in the immune response of *Staphylococcus aureus* and are investigating innovative vaccination strategies.

“As a physician and a researcher at the PEI, my goal is to support innovative therapeutic approaches and test methods,” says Dr Bekeredjian-Ding. “As head of the division and as a manager, I can create a framework that makes this possible.”



Ausgewählte Aktivitäten Special Activities

- Vaccine Working Party (VWP), CHMP – EMA
- Innovative Medicines Initiative IMI2, Scientific Committee
- ECA Foundation, Authority Advisory Board
- Ausschuss Mikrobiologie, Deutsche Arzneibuch-Kommission
- Untergruppe Blut-assoziierte Erreger, AK Blut – BMG

// MENSCHLICHKEIT UND RESPEKT //

HUMANITY AND RESPECT



Klaus Posselt

Ein Personalchef geht in den Ruhestand – eine Ära endet. 1979 kam Klaus Posselt ins Paul-Ehrlich-Institut PEI. Zuvor war er beim Bundesgrenzschutz, entschied sich dann für eine Karriere in der Verwaltung. Seitdem er 1994 die Leitung des Personalreferats übernahm, stieg die Zahl der Mitarbeiter kontinuierlich von rund 440 auf 800 – deren Suche und Auswahl begleitete Posselt mit Umsicht. Die zunehmende Einbindung des PEI in die internationale Arbeit stellten neue Herausforderungen an das Personalmanagement. Posselt ebnete der Einführung von flexiblen Arbeitszeiten, Telearbeit, mobilem Arbeiten sowie Arbeitszeit- und Teilzeitmodellen den Weg und half so, das PEI als attraktiven Arbeitsgeber zu positionieren. Dabei behielt er neben den Interessen der Mitarbeiter immer auch die Reputation des PEI als Zulassungsbehörde und Forschungsinstitut im Auge. 1996 initiierte Posselt das TANDEM-Projekt mit dem Ziel, Wissenschaftler mit Behinderung in die Arbeit des PEI zu integrieren. 2005 hob Posselt die Kooperation als EQUAL-Projekt auf europäisches Niveau. Seinen vorbildlichen Einsatz für die Beschäftigung von Menschen mit Behinderung honorierte der Bundespräsident im selben Jahr mit dem Bundesverdienstkreuz – die höchste Anerkennung der Bundesrepublik Deutschland für Verdienste um das Gemeinwohl. 2010 verliehen die Vereinten Nationen dem PEI für seine erfolgreiche Netzwerkarbeit den *United Nation Public Service Award* UNPSA. Der Anteil von Beschäftigten mit Schwerbehinderung am PEI stieg von 6,5 auf über 16 Prozent. Gerechtigkeitssinn, Menschenkenntnis und Verlässlichkeit machten Posselt zum integren Gesprächspartner für alle PEI-Mitarbeiter. 2016 ging der gebürtige Niederbayer in den wohlverdienten Ruhestand – er hinterlässt ein wertvolles Erbe.

Klaus Posselt war 22 Jahre Personalchef. Er prägte eine Atmosphäre respektvollen Miteinanders und engagierte sich für die Integration von Menschen mit Behinderung.

Klaus Posselt was head of personnel for 22 years. He created an atmosphere of respectful cooperation and dedicated himself to the integration of people with disabilities. The head of personnel goes into retirement – it is the end of an era. Klaus Posselt joined the Paul-Ehrlich-Institut PEI in 1979. Prior to that, he worked for the Federal Border Guard, then decided to pursue a career in administration. Since he became head of the Personnel unit in 1994, the number of employees has risen steadily from around 440 to 800, and Posselt ensured that new members of staff were selected and recruited with great care. The increasing involvement of the PEI in international work posed new challenges to the management of human resources. Posselt paved the way for the introduction of flexible working hours, teleworking, mobile working and part-time working models, thus helping to position the PEI as an attractive employer. In addition to the interests of staff members, he always kept the reputation of the PEI as a marketing authorisation agency and research institute in mind.

In 1996 Posselt initiated the TANDEM project with the aim of integrating scientists with disabilities into the work of the PEI. In 2005 Posselt took this cooperation to the European level in the form of the EQUAL project. In the same year, the President of Germany recognised his exemplary commitment to the employment of people with disabilities by awarding him the Federal Cross of Merit – the highest honour that the Federal Republic of Germany can bestow for services to the common good. In 2010, the United Nations presented the PEI with the United Nations Public Service Award UNPSA for its successful networking efforts to integrate people with disabilities. The proportion of employees with severe disabilities at the PEI has risen from 6.5 to over 16 percent. His sense of justice, his understanding of people and his reliability made Posselt the ideal person to talk to for all PEI employees. In 2016, this native of Lower Bavaria went into well-earned retirement – he leaves behind a valuable legacy.

// WIR MÜSSEN VOR ORT INSPIZIEREN //

WE NEED TO INSPECT ON SITE



Dr. Margarethe Heiden

Die Zulassung und Prüfung von Blutkomponenten etablierte das PEI im Nachgang zum Blut-AIDS-Skandal von 1994 nach neu entwickelten, wissenschaftlich begründeten und praxisgerechten Qualitätsanforderungen – ein Prozess, für den die Biologin Heiden sich bis zu ihrem Ruhestand 2016 engagierte. Eine besondere Herausforderung für die in der Transfusionsmedizin eingesetzten Blutkomponenten, die Heiden regulatorisch betreute – denn eine Chargenprüfung ist nicht möglich.

Heiden gestaltete die Regulation von Stammzellen zur hämatopoetischen Rekonstitution aktiv mit. Ihr Fachgebiet führte das Meldewesen nach §21 des Transfusionsgesetzes als Online-Plattform ein. Jährliche Berichte stellen Herstellung und Verbrauch von Blutkomponenten gegenüber. Das macht es möglich, rechtzeitig und angemessen auf eventuell auftretende Versorgungsengpässe zu reagieren.

„Papier ist geduldig – wir müssen vor Ort“, so das Credo von Heiden. Heute sind dem Fachgebiet alle Zulassungsinhaber und deren Produktionsstätten bekannt. Die Mitarbeiter kennen die Anträge und führen Inspektionen vor Ort durch. Mit den KOLT-Meetings *KOntroll-Leiter-Treffen* und später *START Stammzell-Arbeits-Treffen* baute Heiden ein Forum der Akteure im Blutspendewesen auf, in dem der wissenschaftlich-praktische Austausch im Vordergrund steht.

Stolz ist Heiden auf den mit dem Robert Koch-Institut und Blutspendeeinrichtungen entwickelten einheitlichen Blut-spenderfragebogen, der in Deutschland seit 2015 zur Verfügung steht. Der einzige weltweit, der in einer großen Studie an Erstspendern getestet wurde und danach im Feldversuch erfolgreich war. Risiken, wie unerkannte Infektionen, die einer Blutspende entgegenstehen, werden so zuverlässiger erkannt.

Mehr als 20 Jahre leistete Dr. Margarethe Heiden als Leiterin des Fachgebiets ‚Transfusionsmedizin‘ einen wichtigen Beitrag zur Sicherheit von Blutkomponenten.

For more than 20 years, Dr Margarethe Heiden has made an important contribution to the safety of blood components as head of the Transfusion Medicine section. 1994 the PEI established the marketing authorisation and testing of blood components in accordance with newly developed, scientifically based, practice-oriented requirements – a process to which Dr Heiden, a biologist, dedicated herself until her retirement in 2016. This is a particular challenge for the blood components used in transfusion medicine, the regulation of which was overseen by Dr Heiden, because batch testing is not possible.

Dr Heiden played an active role in shaping the regulation of stem cells for haematopoietic reconstitution. Her section introduced an online platform for reporting pursuant to Section 21 of the German Transfusion Act. Annual reports document the manufacture and consumption of blood components. This makes it possible to respond in a timely and appropriate manner to any bottlenecks in supply that may arise.

“You can write anything on paper – we need to be on site,” was Dr Heiden’s mantra. Today, all the marketing authorisation holders and their production facilities are well known to the section. The staff members are familiar with the applications and carry out on-site inspections. With the KOLT meetings of quality control managers and later the START stem cell working meetings, Dr Heiden set up a forum in which actors in the field of blood donation could exchange scientific and practical information.

Dr Heiden is proud of the uniform blood donor questionnaire that has been available in Germany since 2015 and which was developed with the Robert Koch-Institut and the blood establishments. This is the only one in the world that was tested in a large study of first-time donors and was subsequently successful in a field trial.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Arbeitskreis Blut – BMG
- Redaktionsgruppen für Richtlinien der Bundesärztekammer BÄK:
 - Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten Hämotherapie
 - Richtlinien zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen
- European Committee on Blood Transfusion CD-P-TS – Council of Europe
- Delegierte für die Meetings of Competent Authorities for blood and blood components – European Commission EC

// INTERNATIONALISIERUNG IM FOKUS //

FOCUS ON INTERNATIONALISATION



Dr. med. Uwe Unkelbach

1997 übernahm Dr. med. – Dipl. Chem. Uwe Unkelbach die Leitung des heutigen Fachgebiets ‚Chargenprüfung, Blutprodukte, Logistik‘ am Paul-Ehrlich-Institut PEI. Als Folge des Blut-AIDS-Skandals wurde die Chargenprüfung 1996 für Blutprodukte europaweit Pflicht. Der Chemiker und Facharzt für Laboratoriumsmedizin baute das Testlabor des PEI auf und etablierte moderne und effektive Methoden für die Prüfung. Seine langjährigen Erfahrungen als Laborarzt am Universitätsklinikum Frankfurt kamen ihm dabei zugute. Zusammen mit seinem Mitarbeiter Kevin Schulze führte er am PEI 2000 die Datenbank DokuCup ein, um die Chargenprüfungen IT-gestützt zu dokumentieren. „Wir können auf Knopfdruck zeigen, welche Chargen in den letzten 16 Jahren wann, mit welchen Werten freigegeben wurden“, so Unkelbach. Inzwischen wurde die Datenbank für das ganze PEI übernommen. 1996/97 lehnten Unkelbach und sein Team rund zehn Prozent aller Chargen ab, weil sie nicht die vorgegebenen Kriterien erfüllten. Es sprach sich herum, dass vom PEI freigegebene Chargen hohen Ansprüchen genügen müssen – das PEI-Zertifikat wurde zum gefragten Qualitätsmerkmal. Inzwischen gibt es nur noch bei ein bis zwei Prozent aller Chargen Probleme, die Qualität von Blutprodukten ist deutlich gestiegen. Dies wird nicht nur in Europa geschätzt, sondern auch weltweit. Unkelbach öffnete sein Labor für Experten aus aller Welt. Er gab sein Know-how weiter und unterstützte Regulatoren dabei, die Prüfung von Blutprodukten in ihrem Land zu etablieren. Außerdem testet das Fachgebiet Chargen für den Iran, Korea, China und die Ukraine. Auch im Ruhestand lebt Unkelbach seinen Traum von Internationalität und wird im nächsten Jahr die Seidenstraße bereisen.

Dr. med. Uwe Unkelbach etablierte die Chargenprüfung von Blutprodukten international als Garant für hochwertige Blutprodukte.

Dr Uwe Unkelbach established the Paul-Ehrlich-Institut's batch testing of blood products as an international guarantee of high quality.

In 1997, Dr Uwe Unkelbach became head of what is now the 'Batch Release, Blood Products, Logistics' section at the Paul-Ehrlich-Institut PEI. As a result of the AIDS blood scandal, the batch testing of blood products became mandatory throughout Europe in 1996. Unkelbach, a qualified chemist and specialist physician in laboratory medicine, developed the PEI's test laboratory and established modern and effective testing methods. His many years of experience as a laboratory physician at the Frankfurt University Hospital stood him in good stead. In 2000, together with his colleague Kevin Schulze, he introduced the DokuCup database at the PEI to document the batch tests with the aid of IT. "At the push of a button we can see when which batches were released over the past 16 years, and with what values," says Unkelbach. The database has now been adopted by the whole PEI. In 1996/97, Unkelbach and his team rejected around 10 percent of all batches, because they did not meet the specified criteria. Word spread that batches released by the PEI had to meet the highest standards, and the PEI certificate became a sought-after mark of quality. Nowadays there are problems with only one to two percent of all batches – the quality of blood products has increased significantly. This expertise is highly valued, not just in Europe, but worldwide. Unkelbach opened up his laboratory to experts from all over the world. He passed on his know-how and helped regulators establish the testing of blood products in their own countries. In addition, the Section tests batches for Iran, Korea, China and Ukraine. Unkelbach also lives out his dream of internationality in his retirement and next year will be journeying along the Silk Road.

Besondere Aktivitäten Special Activities

Advisory Group, Official Control Authority Batch Release OCABR, EDQM

// GESTALTEN IN EUROPA //

SHAPING THE ENVIRONMENT IN EUROPE



Dr. med. vet. Carmen Jungbäck

Als die Tierärztin Dr. med. vet. Carmen Jungbäck 1981 im Paul-Ehrlich-Institut anfang, waren Tierimpfstoffe nur national zugelassen. Der bei der Europäischen Kommission angesiedelte Ausschuss für Tierarzneimittel CVMP verfolgte seit Ende der 80er Jahre das Ziel, die Zulassung und Prüfung von Tierarzneimitteln europaweit zu harmonisieren. Experten wurden gesucht, um die Anforderungen an die Zulassung von Tierarzneimitteln zu erarbeiten – als Grundlage für die spätere EU-Richtlinie 2001/82/EG. Jungbäck schrieb mit drei Kollegen den technischen Anhang für immunologische Tierarzneimittel. „Es war eine Aufbruchstimmung, in der es möglich war, Dinge zu bewegen“, so Jungbäck. „Das habe ich genossen.“ 1995 wurde der CVMP Teil der neu gegründeten Europäischen Arzneimittelagentur in London. Hier brachte Jungbäck ihre Expertise in die Immunologische Arbeitsgruppe IWP ein. Carmen Jungbäck leitete 30 Jahre das heutige Fachgebiet ‚Internationale Zusammenarbeit und Chargenprüfung Geflügelviren‘ der Abteilung Veterinärmedizin. Der Name ist Programm, denn die Tierärztin war eine treibende Kraft bei der Schaffung europäischer Strukturen für die Chargenprüfung. Diese war bei Humanarzneimitteln bereits seit 1996 in einem Netzwerk beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln & HealthCare EDQM europaweit koordiniert. Jungbäck war daran beteiligt, komplementär das Netzwerk offizieller medizinischer Kontrolllabore OMCL für die Veterinärmedizin aufzubauen.

Auch im Ruhestand bleibt Carmen Jungbäck vernetzt: Sie ist weiter Mitglied im Board der International Alliance for Biological Standardisation IABS. „Der Unterschied ist, dass ich jetzt reise, wohin ich will“, schmunzelt sie. „Und nicht, wohin mich die Arbeit treibt.“

35 Jahre prägte Dr. med. vet. Carmen Jungbäck als wichtige Akteurin das regulatorische Umfeld für Veterinärimpfstoffe in Europa.

For 35 years Dr Carmen Jungbäck has played an influential role in shaping the regulatory environment for veterinary vaccines in Europe.

When the veterinarian Dr Carmen Jungbäck started out at the Paul-Ehrlich-Institut in 1981, animal vaccines were authorised in Germany solely on a national basis. Towards the end of the 1980s, the Committee for Veterinary Medicinal Products CVMP, based at the European Commission, began pursuing the goal of harmonising the marketing authorisation and testing of veterinary medicinal products throughout Europe. Experts were sought to draft the requirements for the marketing authorisation of veterinary medicinal products – as the basis for the future EU Directive 2001/82/EC. Together with three colleagues, Dr Jungbäck wrote the technical annex for immunological veterinary medicinal products. “There was a feeling that change was in the air and that we could make a real difference,” says Dr Jungbäck. “I enjoyed that.” In 1995, the CVMP became part of the newly established European Medicines Agency EMA in London. Here, Dr Jungbäck contributed her expertise to the Immunological Working Party IWP. For 30 years Carmen Jungbäck was head of what is now the ‘International Collaboration and Batch Control, Poultry Viruses’ section in the Veterinary Medicine division. The name says it all, because Dr Jungbäck was a driving force behind the creation of European structures for batch testing. In the case of medicinal products for human use, this testing had been coordinated on a Europe-wide basis since 1996 in a network at the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare EDQM. Dr Jungbäck was involved in setting up the corresponding Official Medicines Control Laboratories OMCL network for veterinary medicine.

Even in retirement, Carmen Jungbäck is still well-connected: she continues to be a member of the Board of the International Alliance for Biological Standardization IABS. “The difference is that now I can travel where I want,” she smiles. “And not just wherever work takes me.”

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Immunological Working Party (IWP), Committee for Veterinary Medicinal Products CVMP – EMA
- Advisory Board, General European OMCL Network GEON – EDQM
- Advisory Board, Veterinary Batch Release Network VBRN – EDQM
- 15 V European Pharmacopoeia – EDQM
- Board, International Alliance for Biological Standardization IABS

// IT IST EINE SERVICELEISTUNG ... //

IT IS ABOUT PROVIDING A SERVICE ...



Helmar Richter

Schon vor seiner Zeit am PEI arbeitete Richter im Blutspendedienst der ehemaligen DDR an der Schnittstelle von Gesundheit und EDV. Anschließend entwickelte er in Wiesbaden Software für Blutbanken. Er begann 1995 als IT-Koordinator und wurde 2003 Leiter des Referates ‚Organisation, Informationstechnik‘.

Richter hat seinem Team eingeprägt, dass eine stabile, moderne IT-Infrastruktur, die immer, auch bei mobilem Arbeiten aus dem In- und Ausland, zur Verfügung steht, für die wissenschaftlichen Mitarbeiter des PEI eine der wichtigsten Serviceleistungen ist. Richter suchte und fand den pragmatischen Kompromiss zwischen wenig Restriktionen für die User und optimaler IT-Sicherheit für das Institut, wobei ihm die internationale Kompatibilität der IT besonders wichtig war.

Funktionierende Technik ist das eine; ein weiterer Aspekt ist die Einführung und Weiterentwicklung spezifischer Software und komplexer Datenbanken. Dafür ist IT-Expertise auch im Bereich Softwareentwicklung und Projektmanagement wichtig, die Richter in seinem Referat bündelte und das heute auch für einen modernen Datenaustausch zwischen Industrie, Bürgern und Institut sorgt.

Optimale Leistung erbringen Beschäftigte, die sich wohl fühlen und gefördert werden. Richters Organisationsteam hat sich das auf die Fahne geschrieben. Fort- und Weiterbildung, Personalentwicklung, Plätze in einer direkt am PEI gelegenen Kita, Telearbeit – Service für die PEI-Mitarbeiter, der sich bezahlt macht. Richter ist überzeugt, dass nicht nur er, sondern sich auch viele andere aus diesem Grund eng mit dem PEI und seinem wichtigen Auftrag verbunden fühlen.

Helmar Richter sorgte als Leiter des IT-Referats bis August 2016 für eine gut funktionierende EDV.

Until August 2016 Helmar Richter, as head of the Paul-Ehrlich-Institut's IT unit, was responsible for providing a well-functioning IT system.

Even before his time at the PEI, Richter worked at the interface between health and IT in the blood donor service of the former GDR. After that, he developed software for blood banks in Wiesbaden. He started out at the PEI in 1995 as an IT coordinator and became head of the 'Organisation and Information Technology' unit in 2003.

Richter has left his mark on his team in such a way that a stable, modern IT infrastructure is now one of the most important services provided to the PEI's scientific staff; this infrastructure is available almost 24/7, even in the case of mobile working, both in Germany and abroad. Richter looked for and found a pragmatic compromise between the fewest possible restrictions for the users and optimum IT security for the Institute, with the international compatibility of the information technology being particularly important to him. Functioning technology is one side of the story; another aspect is the introduction and further development of specific software and complex databases. For this purpose, IT expertise is also important in the areas of software development and project management, which Richter combined in his unit and which today ensures the cutting-edge exchange of data between industry, members of the public and the Institute. Optimum performance levels are achieved by staff members who feel at ease and who receive encouragement. This was always a key priority in Richter's Organisation team. Further education and training, personnel development, places in a day nursery on the PEI campus, a teleworking service for the Institute staff that pays for itself. Richter is convinced that it is elements such as these that lead not only him but also many other people to feel such a close connection to the PEI and its important mission.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- interner Auditor für Qualitätsmanagement des PEI
- IT-Referatsleitertreffen des Geschäftsbereichs – BMG
- Treffen der IT-Leiter der Ressortforschungseinrichtungen

// INTERNATIONAL ANERKANNTER IMPfstOFFEXPERTE VERLÄSST DAS PEI //

INTERNATIONALLY RECOGNISED VACCINE EXPERT LEAVES THE PEI



Dr. Michael Pfeleiderer

Biologiestudium, Promotion, zehn Jahren Industrieerfahrung – ideale Voraussetzungen für Dr. Michael Pfeleiderer, im Oktober 1999 die Leitung des Fachgebiets ‚Virale Impfstoffe‘ zu übernehmen. Die Aufgaben des Fachgebiets sind vielfältig: Dazu gehört die Prüfung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Virusimpfstoffen im Rahmen von nationalen und zentralen oder dezentralen europäischer Zulassungsverfahren. Auch die staatliche Prüfung von Virus-Impfstoff-Chargen und regulatorische Forschung findet hier statt. Immer mehr Impfstoffe werden in europäischen Verfahren zusammen mit Experten der Arzneimittelbehörden anderer EU-Mitgliedstaaten bearbeitet. Entsprechend wuchs die Bedeutung europäischer Institutionen und Gremien. Die Expertise von Pfeleiderer wurde geschätzt: Gleich dreimal wählte ihn der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zum Vorsitzenden der Vaccine Working Party – der Expertengruppe für Impfstoffe. Nach dem Terroranschlag vom 11. September 2001 rückten Pockenviren als mögliche biologische Waffe in den Fokus. Über die Diskussion zu Pockenimpfstoffen führte ihn sein Weg in wichtige Gremien der Weltgesundheitsorganisation WHO. Im Februar 2016 verließ er das PEI: „Ich will noch einmal etwas Neues ausprobieren und mich auf andere Weise für die Entwicklung neuer biologischer Arzneimittel engagieren“, sagt Pfeleiderer und stellt dankbar fest: „Das, was ich heute mache, wäre ohne meine Zeit am PEI nicht möglich.“ Inzwischen bringt Pfeleiderer seine Erfahrung in einer Beratungsfirma für die pharmazeutische Industrie ein.

Vieles hat er für das Paul-Ehrlich-Institut erreicht, viel hat er ihm zu verdanken. Nach rund 16 Jahren sucht Dr. Michael Pfeleiderer neue Herausforderungen.

He has achieved a lot for the Paul-Ehrlich-Institut, and he is also very grateful to it. After some 16 years, Dr Michael Pfeleiderer is looking for new challenges.

A degree in biology, doctoral studies, ten years' experience in industry – in October 1999, these attributes made Dr Michael Pfeleiderer the ideal person to take over as head of the 'Viral Vaccines' section. The section's duties are diverse and include testing the quality, safety and efficacy of virus vaccines in both national and centralised or decentralised European marketing authorisation procedures. Regulatory research and the official batch testing of virus vaccines are also conducted in this section.

More and more vaccines are being handled in European procedures in conjunction with experts from the medicinal product agencies of other EU Member States. As a result, the importance of European institutions and committees has also been growing steadily. Dr Pfeleiderer's expertise was highly valued: the Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP of the European Medicines Agency EMA elected him Chair of the Vaccine Working Party – the expert group on vaccines – no less than three times. After the terrorist attacks of September 11, 2001, the spotlight was turned on the potential use of poxviruses as a biological weapon. The discussion on smallpox vaccines resulted in him becoming a member of important committees of the World Health Organization WHO.

In February 2016, he left the PEI: "I want to try something new again and get involved in the development of new biomedicines in other ways," says Dr Pfeleiderer, who adds gratefully: "What I'm doing today would not be possible without my time at the PEI." Dr Pfeleiderer is now contributing his experience to a consultancy firm for the pharmaceutical industry.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Vaccine Working Party VWP; Biologics Working Party BWP; Pandemic Influenza Task Force
- CHMP/BWP Ad hoc Influenza Working Group – EMA
- SAGE working group on Influenza – WHO

// ZU GAST IM PEI: PAUL EHRLICH- UND LUDWIG DARMSTAEDTER-PREISTRÄGER //

GUESTS AT THE PEI: WINNERS OF THE PAUL EHRLICH AND LUDWIG DARMSTAEDTER PRIZE

Der renommierte Preis zeichnet Wissenschaftler aus, die sich auf den Forschungsgebieten Paul Ehrlichs besondere Verdienste erworben haben.



2015
Prof. Carl H. June, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia; Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des PEI; Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI; Prof. Dr. med. Atreya, Universitätsklinikum Erlangen; nicht im Bild: Prof. James P. Allison, M. D. Anderson Cancer Center, University of Texas

Prof. June erhielt den Preis 2015 gemeinsam mit Dr. Allison für bahnbrechende Arbeiten zur Immuntherapie gegen Krebs. Es ist ihnen gelungen, Krebszellen für das Immunsystem sichtbar zu machen. June entwickelte die CART-19-Therapie gegen Leukämie, die bereits in klinischen Prüfungen erprobt wird. Prof. Atreya erhielt den Nachwuchsspreis für die Entwicklung eines neuartigen In-vitro-Diagnostikums, mit dem sich vorhersagen lässt, ob Patienten mit Morbus Crohn von einer Therapie mit einem TNF- α -Antagonisten profitieren.

This prestigious prize is awarded to scientists for outstanding achievements in Paul Ehrlich's fields of research. The 2015 prize was awarded to Prof. June and Dr Allison for their pioneering work on the use of immunotherapy against cancer. They have succeeded in making cancer cells visible to the immune system. Prof. June developed the CART-19 treatment for leukaemia, which is already being tested in clinical trials. Prof. Atreya was awarded the Prize for Young Researchers for developing a novel in vitro diagnostic tool that predicts whether patients with Crohn's disease will benefit from treatment with a TNF- α antagonist.



2016
Prof. Emanuelle Charpentier, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin; Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI; Prof. Jennifer A. Doudna, University of California, Berkeley

Prof. Charpentier und Prof. Doudna erhielten den Preis 2016 für ihre Forschungen, die zur Entwicklung der programmierbaren Genschere CRISPR-Cas9 führten. Mit dieser Genschere schützen sich Bakterien vor Viren, indem sie deren Erbinformation zerschneiden. Die Wissenschaftlerinnen entwickelten die Genschere zu einem Werkzeug, mit dem schnell und gezielt das Genom von Zellen modifiziert werden kann. So kommt die Genschere bei der Gen- und Zelltherapie zum Einsatz, um defekte Gene, die eine Krankheit ursächlich auslösen, gegen deren gesunde Versionen auszutauschen.

Prof. Charpentier and Prof. Doudna received the 2016 prize for their research which led to the development of the programmable CRISPR-Cas9 genetic scissors. Bacteria use these genetic scissors to protect themselves from viruses by editing their genetic information. The scientists developed the genetic scissors into a tool for modifying the genome of cells in a rapid and targeted manner. The genetic scissors are used, for instance, in gene and cell therapy to replace defective genes that cause a disease with healthy versions of the same genes.

>> www.pei.de/pm2015 >> www.pei.de/pm2016 >> www.pei.de/press-releases

// UBIQUITIN-FORSCHUNG AUSGEZEICHNET – VOM ZELLTOD ZUR TUMORTHERRAPIE //

UBIQUITIN RESEARCH RECOGNISED – FROM CELL DEATH TO TUMOUR THERAPY



Dr. Konstantin Keller, Professor Florian Bassermann, Professor Klaus Cichutek

Am 6. November 2015 erhielt Prof. Florian Bassermann den mit 15.000 Euro dotierten Langener Wissenschaftspreis für seinen interdisziplinären Ansatz zur Erforschung des Ubiquitin-Proteasom-Systems.

Professor Florian Bassermann ist Oberarzt an der Medizinischen Klinik für Hämatologie/Onkologie am Klinikum rechts der Isar der TU München. Als Wissenschaftler erforscht er Mechanismen des Ubiquitin-Proteasom-Systems, das für die Qualitätskontrolle intrazellulär hergestellter Proteine zuständig ist. Unter anderem ist es an der Regulation des Zellzyklus und des programmierten Zelltods Apoptose beteiligt. Anwendungsnah untersucht Bassermann, wie Störungen des Systems zur Entstehung von Tumorerkrankungen führen können. Durch die Kombination verschiedenster Methoden – von der Massenspektroskopie bis hin zum Mausmodell – ist es ihm gelungen, die Erkenntnisse der Grundlagenforschung auf die Therapieoptimierung von Leukämien zu übertragen. „Wir freuen uns, dass wir erneut aus einer Vielzahl herausragender Bewerber einen Wissenschaftler auszeichnen können, der Grundlagenforschung betreibt und neue Erkenntnisse aufgrund seiner interdisziplinären Ausrichtung direkt in Therapieansätze bei Krebserkrankungen umsetzen kann“, sagte Professor Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts PEI und Mitglied des sechsköpfigen Kuratoriums, bei der Feier anlässlich der Preisverleihung. In 2015 überreichte Dr. Konstantin Keller vom Bundesministerium für Gesundheit den renommierten Preis. Dieser wird seit 2001 alle zwei Jahre gemeinsam vom PEI, der Stadt Langen und den Stadtwerken Langen verliehen.

On 6 November 2015 Prof. Florian Bassermann received the Langen Science Prize, worth €15,000, for his interdisciplinary approach to research into the ubiquitin proteasome system. Professor Florian Bassermann is a consultant in the Haematology/Oncology department at the Rechts der Isar Hospital of the Technical University of Munich. As a scientist, he is researching into mechanisms of the ubiquitin proteasome system, which is responsible for the quality control of intracellular proteins. Among other things, it is involved in regulating the cell cycle and programmed cell death apoptosis. In his application-oriented research, Prof. Bassermann is investigating how disorders in the system can lead to the development of tumour diseases. By combining a wide variety of methods – from mass spectroscopy to mouse models – he has succeeded in translating the findings of basic research into ways of optimising the treatment of leukaemia. “We are delighted that, from a large number of outstanding applicants, we are once again able to recognise a scientist who conducts basic research and who, thanks to his interdisciplinary approach, can implement new findings directly in the treatment of cancer,” said Professor Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut PEI and a member of the six-person prize committee, at the award ceremony. In 2015, the prestigious prize was presented by Dr Konstantin Keller from the Federal Ministry of Health. Since 2001, the prize has been awarded every two years jointly by the PEI, the town of Langen and Stadtwerke Langen GmbH.

// FÜNF JAHRE LANGENER NACHWUCHS- WISSENSCHAFTSPREIS //

FIVE YEARS OF THE LANGEN YOUNG SCIENTISTS PRIZE



2015 ging der erste Preis an Dr. Peter Crauwels von der Abteilung Immunologie. Er konnte aufklären, wie *Leishmanien*, einzellige Parasiten, durch tote Artgenossen und die Autophagie des Wirtes das Immunsystem überlisten können. Mit dem zweiten Preis wurde Dr. Susanne Siebeneicher aus der Forschungsgruppe beim Vizepräsidenten ‚Molekulare Allergologie‘ ausgezeichnet, die ein Pflaster zur Behandlung der Birkenpollenallergie entwickelt hatte. Den dritten Preis erhielt Dr. Axel Horn vom Fachgebiet ‚Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika‘ für die Entdeckung eines Schutzmechanismus gegen springende Gene, sogenannte Retrotransposons, die zu Schädigungen im Erbgut führen können.

Platz eins teilten sich 2016 Dr. Anke Muth und Dr. Robert Münch aus der Forschungsgruppe I beim Präsidenten ‚Molekulare Biotechnologie und Gentherapie‘ für die Entwicklung von Präzisions-Genfähren, die therapierelevante Zellen gezielt ansteuern. Der zweite Preis ging an Dr. Nina Hein-Fuchs aus der Nachwuchsgruppe ‚Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen‘ für die Identifizierung eines zuvor unbekannten Risikos bei der Nutzung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen hiPS. Den dritten Preis erhielt Dr. Anna-Helena Fiedler von der Forschungsgruppe II beim Präsidenten ‚Onkolytische Masernviren und Impfvektoren‘, die einen vielversprechenden Impfstoffkandidaten gegen das MERS-Coronavirus entwickelte. In den Jahren 2015/16 prüften bis zu 25 Gutachter vom PEI die insgesamt 19 Anträge. Die Sparkasse Langen-Seligenstadt finanziert den Preis.

Das Paul-Ehrlich-Institut und der Verein zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises verliehen den Nachwuchswissenschaftspreis an die Erstautoren von je drei herausragenden Publikationen aus dem PEI.

The Paul-Ehrlich-Institut and the Association for the Promotion of the Langen Science Prize once again awarded the Young Scientists Prize to the lead authors of three outstanding publications from the PEI.

In 2015, first prize went to Dr Peter Crauwels of the Immunology division. He was able to explain how *Leishmania*, unicellular parasites, can outwit the immune system by the presence of dead companions and the process of autophagy in the host. Second prize was awarded to Dr Susanne Siebeneicher from the Vice President's 'Molecular Allergology' Research Group, who developed a patch for treating birch pollen allergy. Dr Axel Horn of the 'Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics' section received third prize for the discovery of a protective mechanism against jumping genes *retrotransposons*, which can lead to damage in the genome.

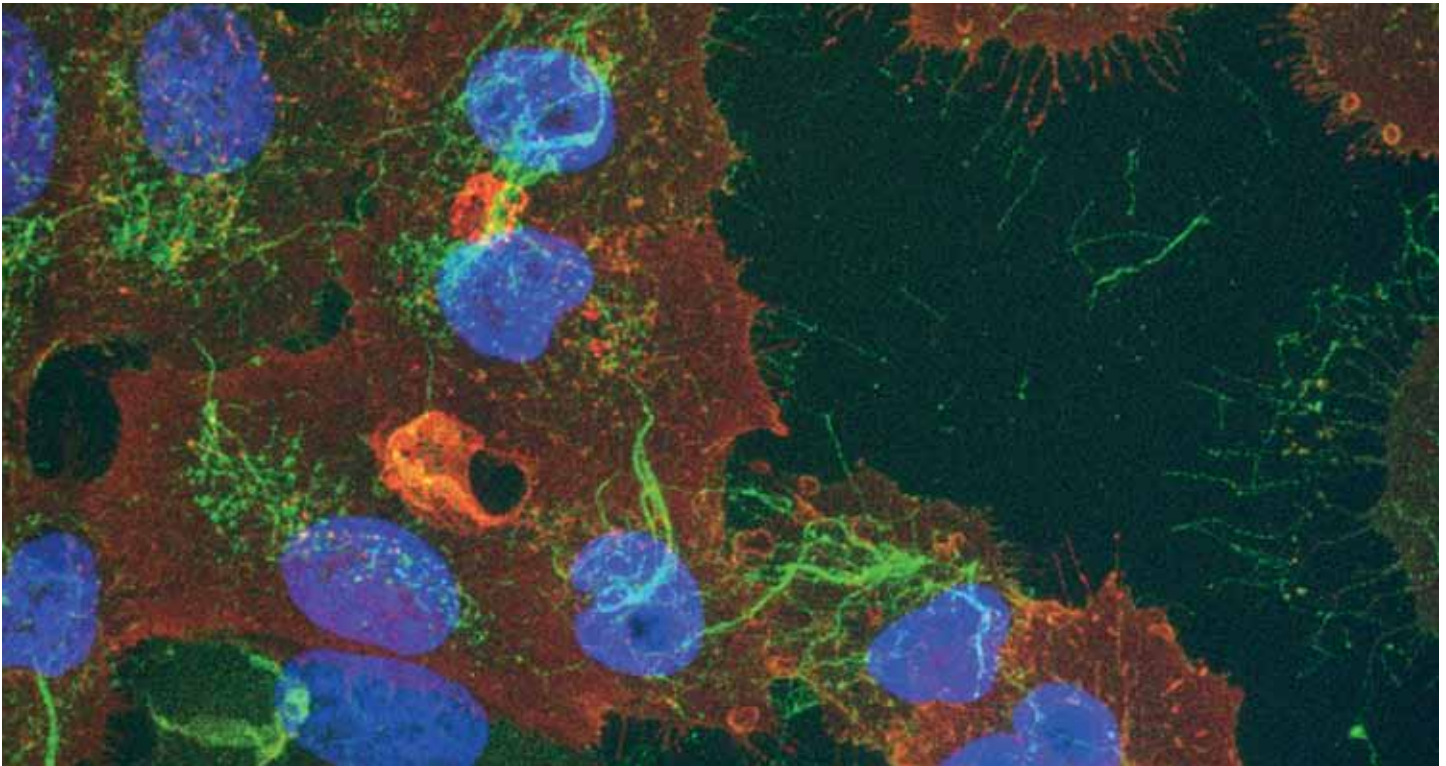
In 2016, first place was shared by Dr Anke Muth and Dr Robert Münch from the President's Research Group I 'Molecular Biotechnology and Gene Therapy' for the development of precision gene vectors that can specifically target therapeutically relevant cells. Second prize went to Dr Nina Hein-Fuchs from the 'Cellular Aspects of Pathogen-Host Interactions' temporary research group for the identification of a previously unknown risk in the use of human induced pluripotent stem cells hiPSCs. Third prize was awarded to Dr Anna-Helena Fiedler from the President's Research Group II 'Oncolytic Measles Viruses and Vaccine Vectors', who developed a promising candidate vaccine against the MERS coronavirus.

In 2015/16, the 19 entries in total were assessed by up to 25 expert reviewers from the PEI. The prize is financed by the Sparkasse Langen-Seligenstadt.

// FORSCHUNG //

RESEARCH





// GENOMIK UND PROTEOMIK: AUF DER SUCHE NACH NEUEN ANSATZPUNKTEN FÜR MEDIKAMENTE GEGEN VIREN //

GENOMICS AND PROTEOMICS: NEW APPROACHES FOR DEVELOPING ANTIVIRALS

Biochemische Landkarte identifiziert Interaktion von Influenza-A-Viren und Zellen

Jedes Jahr erkranken in Deutschland zwischen zwei und zehn Millionen Menschen an der Virusgrippe, die durch Influenzaviren verursacht wird. Weil sich Grippeviren genetisch schnell verändern, müssen die Grippeimpfstoffe jährlich angepasst werden. Zudem ist es schwierig, dauerhaft wirksame Medikamente gegen sie zu entwickeln. Gegen die derzeit verfügbaren antiviralen Medikamente können Grippeviren bereits resistent sein.

Ein Ansatz auf dem Weg zu neuen wirksamen Medikamenten gegen Viren ist der Angriff auf die Interaktion zwischen dem Virus und den Zellen infizierter Menschen, denn Viren nutzen für ihre Vermehrung und Verbreitung Zellen und bestimmte Zellproteine *Eiweiße* des Menschen. Über eine Blockade dieser Interaktion könnte die Virusvermehrung ausgebremst und eine Grippeerkrankung therapiert werden. Wissenschaftler um Dr. Renate König, Leiterin der Forschungsgruppe ‚Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen‘, haben im Verbund mit drei internationalen Arbeitsgruppen durch Kombination aufwendiger genomischer

Biochemical map identifies interaction between influenza A virus and cells

Every year between two and ten million people in Germany fall ill with viral flu caused by influenza viruses. Because flu viruses undergo rapid genetic changes, flu vaccines have to be adapted each year. In addition, it is difficult to develop medicinal products that are permanently effective against them. Flu viruses may already be resistant to currently available antiviral medications.

One approach to creating new and effective antivirals is to inhibit the interaction between the virus and the cells in the infected individual, since viruses use human cells and specific cell proteins to reproduce and proliferate. Blocking this interaction could slow down the replication of the virus and provide a way of treating influenza. Scientists led by Dr Renate König, head of the research group ‘Cellular Aspects of Pathogen-Host Interactions’, in collaboration with three international research groups, have generated a biochemical “map” of the essential virus/host interactions of the influenza

Mit Influenza-A-Virus infizierte humane
Lungenkarzinomzellen.

Human lung carcinoma cells infected with
influenza A virus.



„Wir suchen nach Ansatzpunkten für Arzneimittel, die speziell auf jene menschlichen Proteine einwirken, die Viren bei Infektionen nutzen. Weil sich das Genom des Menschen im Gegensatz zum viralen Genom nicht ständig verändert, dürften solche Wirkstoffe auch langfristig wirksam sein.“

"We are looking for approaches for developing medicinal products that specifically target those human proteins that are used by viruses in infections. Since, unlike the viral genome, the human genome is not constantly changing, such active substances should also be effective in the long term."

Dr. Renate König, Leiterin der Nachwuchsgruppe ‚Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen‘
Head of the 'Cellular Aspects of Pathogen Host Interactions Temporary Research Group'

scher die Gene betreffend sowie proteomischer die Proteine betreffend Datenanalysen eine Art biochemische Landkarte essenzieller Virus/Wirt-Interaktionen der Influenza-A-Viren erstellt. Mit dieser Landkarte identifizierten die Wissenschaftler das Protein UBR4 in menschlichen Zellen, das das Influenzavirus offenbar nutzt, um einen Abwehrmechanismus des menschlichen Immunsystems auszuschalten, der normalerweise für den Abbau viraler Proteine sorgt. Durch Nutzung von UBR4 stellt das Influenza-A-Virus dem Modell zufolge seine Passage zur Zellmembran sicher. Das Ausschalten dieses Abwehrmechanismus zu verhindern, könnte ein Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Arzneimittel gegen das Influenza-A-Virus sein.

A virus. They achieved this by combining extensive genomic relating to genes and proteomic relating to proteins data analyses. Using this map, the scientists identified the human protein UBR4 used by the influenza virus to switch off a defence mechanism of the human immune system that would normally ensure that viral proteins are degraded. According to the model, the influenza A virus uses UBR4 to obtain a safe passage to the cell membrane. A novel approach to developing new medicinal products against influenza A could be to prevent this defense mechanism from being switched off.



// MAUSMODELL KANN ZYTOKINSTURM VORHERSAGEN //

MOUSE MODEL CAN PREDICT CYTOKINE STORM

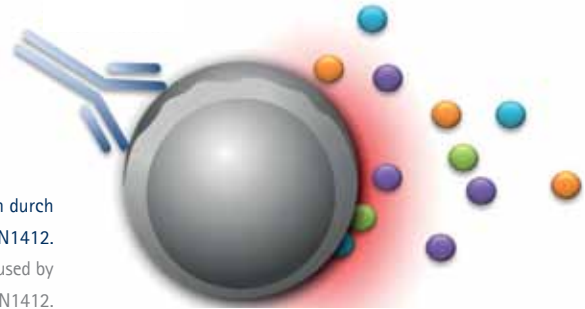
Bevor neue Arzneimittel erstmalig bei Menschen in sogenannten First-in-Man-Studien zum Einsatz kommen, werden sie in Zell- und Tierexperimenten untersucht.

Dies hat zum Ziel, neben den gewünschten Wirkmechanismen auch mögliche häufige Risiken zu identifizieren, bevor Probanden zu Schaden kommen. Trotzdem kam es 2006 im Vereinigten Königreich im Rahmen einer First-in-Man-Studie mit dem monoklonalen Antikörper TGN1412 bei den sechs Studienteilnehmern zu einer massiven Freisetzung immunologischer Botenstoffe *Zytokinsturm*, die lebensbedrohliche Symptome auslöste. TGN1412 war unter anderem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis entwickelt worden. Vorangegangene Tierversuche hatten keine Hinweise auf besondere Risiken ergeben. Die schweren immunologischen Reaktionen kamen daher völlig überraschend. Priv.-Doz. Dr. Zoe Waibler, Leiterin der Forschungsgruppe ‚Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten‘, und ihr Team gingen der Frage nach, ob sich mit speziellen humanisierten Mäusen solche schweren immunologischen Reaktionen vor einer Erstanwendung beim Menschen erfassen lassen. Bei den hierfür eingesetzten Knockout-Mäusen sind gezielt spezifische Gene des Immunsystems der Maus ausgeschaltet. Stattdessen erhalten die Mäuse bestimmte Immunzellen aus dem menschlichen Blut. Tatsächlich führte

Before new medicinal products are used for the first time on people in ‘first-in-human’ studies, they are investigated in cell and animal experiments.

The goal of these experiments is not only to identify the desired mechanisms of action, but also to highlight possible risks, so that volunteers are not harmed. Nonetheless, in the United Kingdom in 2006, during a first-in-human study of the monoclonal antibody TGN1412, a massive release of immunological messenger substances *cytokine storm* triggered life-threatening symptoms in six trial subjects. TGN1412 had been developed, among other things, for the treatment of rheumatoid arthritis. Previous animal testing had given no indication of any particular risks. The severe immunological reactions therefore came as a complete surprise. Dr Zoe Waibler, head of the ‘New Vaccination Strategies and Early Immune Responses’ research group, and her team investigated whether such severe immunological reactions could be detected with special humanised mice before first use in humans. In the ‘knockout’ mice used for this purpose, specific genes of the mouse immune system have been selectively deactivated. In their place, the mice receive

T-Zell-vermittelte Immunreaktionen durch
monoklonale Antikörper wie TGN1412.
T cell-mediated immune reactions caused by
monoclonal antibodies such as TGN1412.



sowohl die Gabe von TGN1412 als auch des monoklonalen Antikörpers OKT3, der ebenfalls schwere Zytokinstürme auslösen kann, bei den Tieren zu einer starken Zytokinfreisetzung und zu weiteren Effekten wie dem Verlust von weißen Blutzellen, Leukozyten. Besonders eindrucksvoll waren die klinischen Symptome: Die Körpertemperatur der Tiere nahm ab. Dies ist ein deutliches Krankheitszeichen bei Mäusen, vergleichbar mit hohem Fieber beim Menschen. Auch der Gesamtzustand der Mäuse verschlechterte sich in wenigen Stunden erheblich. Dieses Tiermodell ist demnach geeignet, immunologische Effekte von Arzneimitteln sichtbar zu machen, die über bestimmte Immunzellen *T-Zellen* vermittelt werden.

specific immune cells from human blood. In fact, both the administration of TGN1412 and of the monoclonal antibody OKT3, which can also trigger severe cytokine storms, resulted in a strong release of cytokines in the animals and also other effects, such as a loss of white blood cells leucocytes. The clinical symptoms were particularly impressive: the body temperature of the animals fell. This is a sure sign of disease in mice, comparable to a high fever in humans. The general condition of the mice also deteriorated significantly in a matter of hours. This animal model is therefore suitable for identifying the immunological effects of medicinal products that are mediated via specific immune cells T cells.



„Das humanisierte Mausmodell kann dazu beitragen, die Sicherheit bei der Erstanwendung bestimmter Antikörper beim Menschen zu erhöhen.“

"The humanised mouse model can contribute to increasing safety in the first-in-human use of certain antibodies."

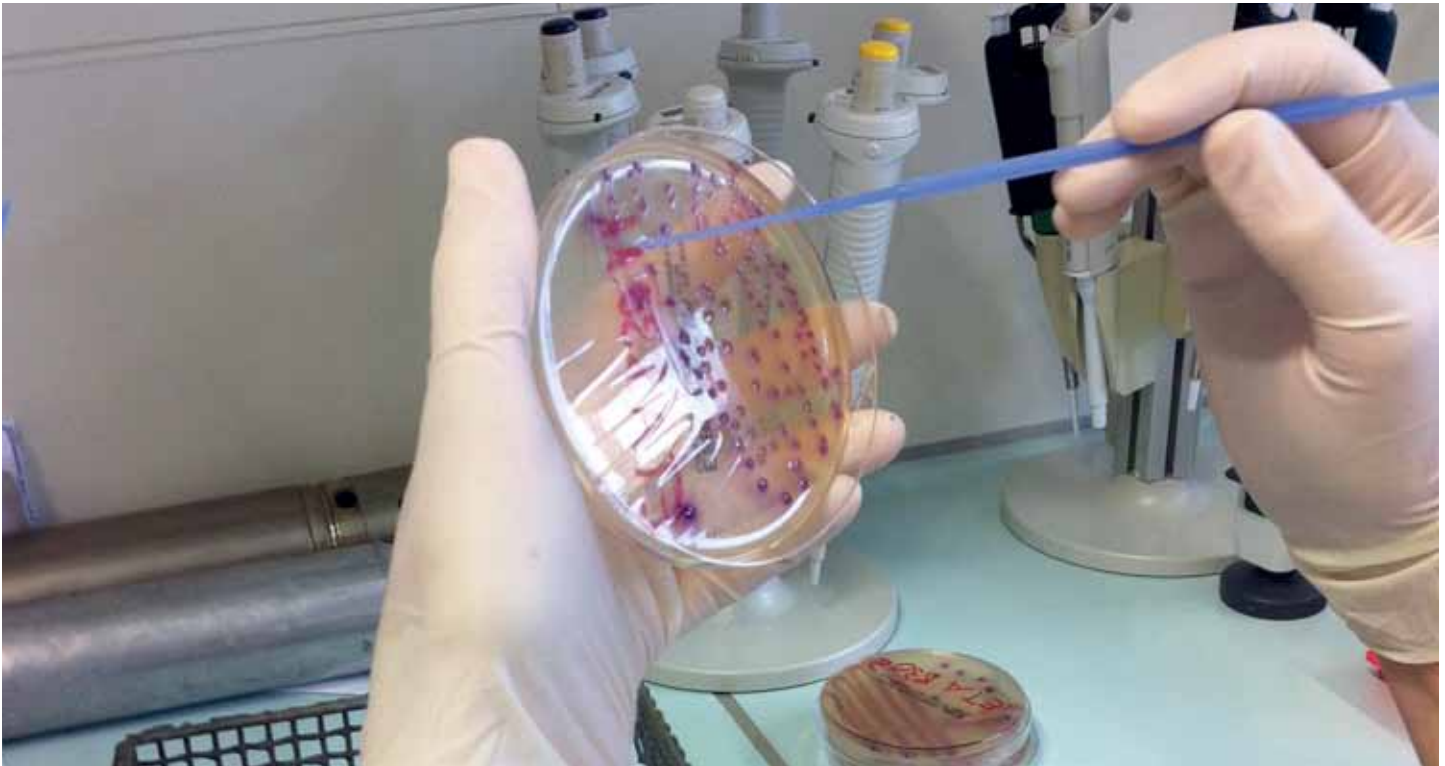
Priv.-Doz. Dr. Zoe Waibler, Leiterin der Forschungsgruppe ‚Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten‘

Head of the 'New Vaccination Strategies and Early Immune Responses research group'

Literatur Literature

Weißmüller S, Kronhart S, Kreuz D, Schnierle B, Kalinke U, Kirberg J, Hanschmann KM, Waibler Z (2016):
TGN1412 induces lymphopenia and human cytokine release in a humanized mouse model.
PLoS One 11(3):e0149093.

>> www.pei.de/pm2015
>> www.pei.de/press-releases



// BEKÄMPFUNG MULTIRESISTENTER BAKTERIEN IN SCHWEINE HALTENDEN BETRIEBEN //

COMBATING MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA ON PIG FARMS

Für die zunehmende Verbreitung multiresistenter Keime bei Menschen werden auch der Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung und die Verbreitung multiresistenter Keime entlang der Produktion tierischer Lebensmittel verantwortlich gemacht.

Besonderes Augenmerk gilt dabei den als MRSA bekannten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* MRSA sowie den Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-bildenden Enterobakterien, kurz ESBL-E. Die Übertragung der multiresistenten Keime kann dabei sowohl über die Menschen im Umfeld der landwirtschaftlichen Betriebe als auch über den Konsum der Fleischprodukte erfolgen.

Um der Zunahme multiresistenter Keime entgegenzuwirken, wird daher gefordert, die Übertragung resistenter Keime vom Tierstall auf den Esstisch – stable to table – zu unterbinden. Allerdings können sich die Keime nicht nur auf bzw. in den Tieren, sondern auch im gesamten Stall befinden. Zudem sind Personen, die in dem Betrieb arbeiten oder im Umfeld leben, häufig vorübergehende Träger der verschiedenen Erreger. Forscher verschiedener Institute mit Beteiligung von Wissenschaftlern um Priv.-Doz. Dr. med. Isabelle Bekeredjian-Ding, Leiterin der Abteilung Mikrobiologie, haben in einer Studie in mehr als 30 Schweinebetrieben die Kolonisierungsraten von MRSA und ESBL-E in Schweinen untersucht. Dabei fanden

The use of antibiotics in livestock farming and the spread of multidrug-resistant bacteria along the food production chain have been blamed for the increasing prevalence of multidrug-resistant pathogens in humans.

In this context, there is a particular focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA and Enterobacteriaceae expressing extended-spectrum beta-lactamases ESBL-E. Multidrug-resistant bacteria can be transmitted both via people working in a farm environment and via the consumption of meat products.

To counteract the increasing spread of multidrug-resistant pathogens, it is therefore important to prevent the stable-to-table transmission of resistant bacteria. These bacteria, however, may be found not only on or in the animals, but also throughout the entire stable. In addition, persons working on the farm or living in the surrounding area may often become transient carriers of the various pathogens. Researchers from various institutes, including scientists led by Dr Isabelle Bekeredjian-Ding, head of the Microbiology



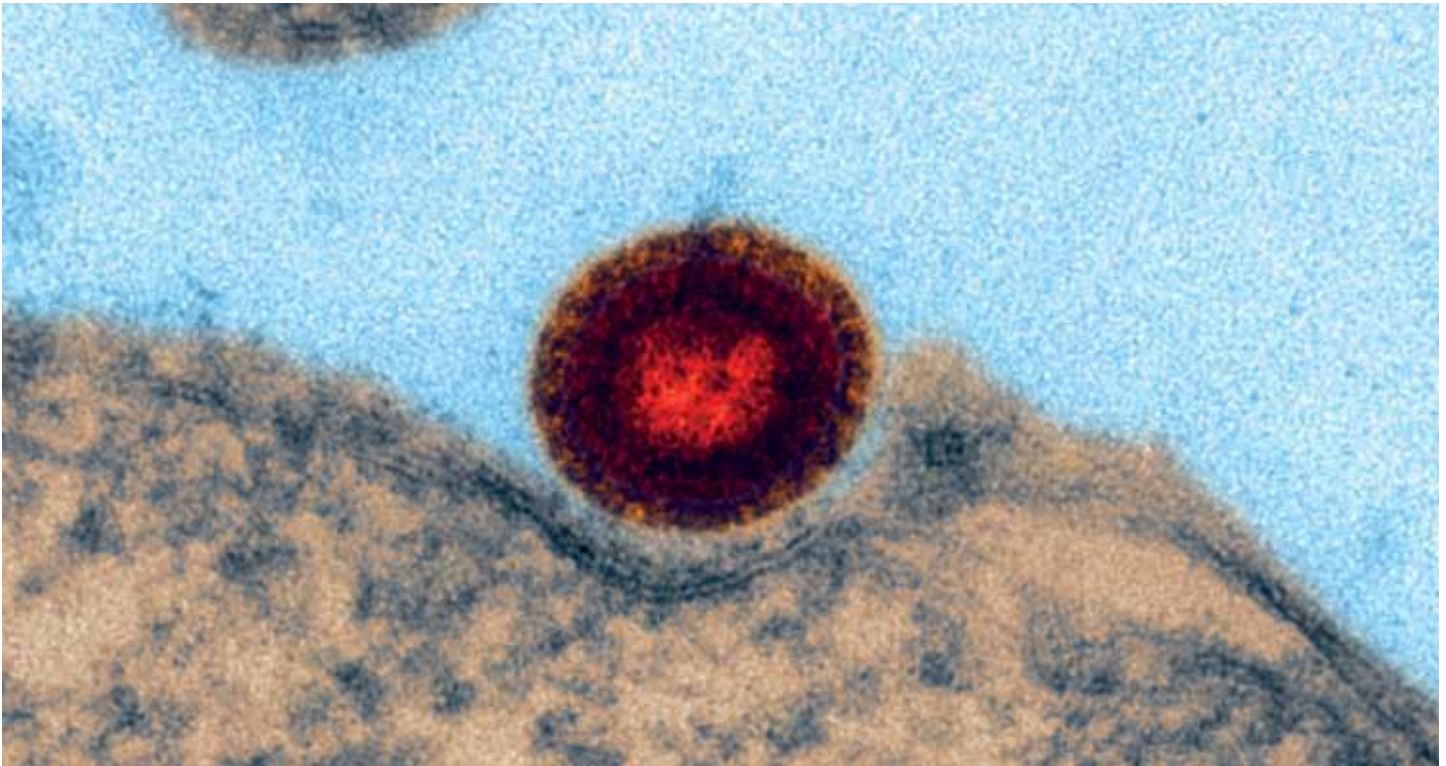
„Es ist möglich, durch radikale Dekontamination multiresistente Keime aus landwirtschaftlichen Betrieben zu eliminieren. Jetzt gilt es, Methoden zu entwickeln, um rasch einen Neueintrag zu detektieren und vor allem den Neueintrag und die Verschleppung zu verhindern.“

“It is possible, with radical decontamination measures, to eradicate multidrug-resistant bacterial strains from a farm environment. Now it is a question of developing methods for quickly detecting and, above all, preventing the reintroduction and transmission of these bacteria.”

Priv.-Doz. Dr. med. Isabelle Bekereditjan-Ding, Leiterin der Abteilung Mikrobiologie
Head of the Microbiology division

sie große Unterschiede sowohl zwischen den Betrieben als auch zwischen Schweinen unterschiedlichen Alters und verschiedener Zuchtphasen. In der wissenschaftlichen Kooperation wurde darauf aufbauend erstmalig gezeigt, dass es durch umfassende Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen von Stallgebäuden möglich ist, MRSA- und ESBL-E-Keime vollständig aus einem Schweine haltenden Betrieb zu eliminieren. Mithilfe von Abstrichen von den Schweinen, Proben aus Luft, Wasser, Staub sowie von Haustieren und Personen, die auf dem Hof leben bzw. arbeiten, konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass die vor der Maßnahme vorhandenen MRSA und ESBL-E-Keime vollständig eliminiert worden waren.

division, conducted a study on more than 30 pig farms to investigate the colonisation rates of MRSA and ESBL-E in pigs. They found significant differences both between the farms and between pigs of different ages and breeding phases. Based on these results, it has for the first time been demonstrated, as part of a scientific collaboration, that it is possible to completely eradicate MRSA and ESBL-E pathogens on a pig farm by means of extensive cleaning and disinfection measures in stable buildings. With the aid of swabs from the pigs, samples of air, water and dust, and swabs from pets and persons living or working on the farm, the scientists were able to prove that the MRSA and ESBL-E bacteria present before the decontamination measures had been entirely eliminated.



// PROTEIN- STATT GENTRANSFER: SICHERER ANSATZ FÜR NEUE IMPFSTOFFE? //

PROTEIN TRANSFER INSTEAD OF GENE TRANSFER: A SAFE APPROACH FOR NEW VACCINES?

Mit neuartigen lentiviralen Vektoren übertragen Forscher ein Antigen, das spezifische Immunreaktionen auslösen soll.

Modifizierte Viruspartikel, sogenannte virale Vektoren, werden unter anderem genutzt, um im Rahmen einer Gentherapie therapeutische Gene in Zellen einzuschleusen. So sollen beispielsweise erblich bedingte Krankheiten und Krebs behandelt werden. Ein Problem dabei: Der stabile Transfer der genetischen Information in das Erbgut der Zielzelle durch solche Gentransfervektoren führt unter Umständen zum Einbau an unerwünschten Stellen des Erbguts der Zelle *Insertionsmutagenese*, was im schlimmsten Fall wiederum die Entstehung von Krebs begünstigen kann *Insertionsonkogenese*. Forscher um Dr. Michael Mühlebach, Leiter des Fachgebiets ‚Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel‘ der Abteilung Veterinärmedizin des Paul-Ehrlich-Instituts PEI, umgehen mit einem anderen Ansatz dieses Risiko: Gemeinsam mit weiteren Forschungsgruppen im PEI sowie in Kooperation mit Wissenschaftlern aus Hannover transferierten sie statt therapeutischer Gene, die in der Zielzelle erst in Proteine übersetzt werden müssen, direkt Proteine. Für den Proteintransfer in die gewünschten Zellen nutzten sie zielgerichtete lentivirale Vektoren, welche nur noch Zellen ansteuern konnten, die auf ihrer Oberfläche den sogenannten

Researchers have used novel lentiviral vectors to transfer an antigen designed to trigger specific immune responses. Modified virus particles, known as ‘viral vectors’, are used among other options to introduce therapeutic genes into cells for the purpose of gene therapy. Hereditary diseases and cancer, for example, can be treated in this way. One problem: the stable transfer of the genetic information into the genome of the target cell using these gene transfer vectors may, under certain circumstances, lead to insertion at undesirable positions of the cell genome *insertional mutagenesis*, which in the worst case scenario may in turn promote the development of cancer *insertional oncogenesis*. Researchers led by Dr Michael Mühlebach, head of the ‘Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use’ section of the Veterinary Medicine division, avoid this risk by using a different approach, working together with other research groups at the PEI and in collaboration with scientists from Hannover: instead of therapeutic genes, which must first be translated into proteins in the target cell, they transferred proteins directly. For the protein transfer to the desired cells they used specific lentiviral vectors which

Lentiviraler Proteintransfervektor
(elektronenmikroskopische Aufnahme).
Lentiviral protein transfer vector
(electron micrograph).

SLAM-Rezeptor tragen. Dieser Rezeptor befindet sich auf stimulierten Lymphozyten und Antigen präsentierenden Zellen, beides wichtige Zelltypen des Immunsystems. Mit diesen neuartigen lentiviralen Vektoren übertrugen die Forscher ein Antigen, also ein Protein, gegen welches spezifische Immunreaktionen ausgelöst werden sollen. Die Idee dahinter: Die Aufnahme, Verarbeitung und Präsentation solcher Antigene durch Immunzellen aktiviert das Immunsystem und richtet es gegen sie aus, sodass Zellen abgetötet werden, die das Antigen tragen. Tatsächlich nahmen die Proteintransfer-Vektorpartikel das Antigen wie gewünscht auf, steuerten gezielt SLAM-positive, Antigen-präsentierende Immunzellen an und übertrugen die Antigene in diese Zellen. Dies führte dazu, dass andere Immunzellen *T-Zellen* spezifisch aktiviert wurden und in geimpften Tieren die angestrebte, spezifisch gegen das Antigen gerichtete Immunreaktion nachweisbar wurde.

could only target cells that carry the so called SLAM receptor on their surface. This receptor can be found on stimulated lymphocytes and antigen-presenting cells, which are both important cell types of the immune system.

The researchers used these novel lentiviral vectors to transfer an antigen, i.e. a protein capable of inducing specific immune responses. The idea behind this approach: the absorption, processing, and presentation of such antigens by immune cells activate the immune system and align it against them, so that cells expressing the antigen are killed. And indeed the protein transfer vector particles did absorb the antigen as desired, they specifically targeted SLAM-positive, antigen-presenting immune cells and they transferred the antigens into these cells. This caused other immune cells *T cells* to become specifically activated, and the desired antigen-specific immune response could be detected in immunised animals.



„Unsere Methode ist als Vakzine gegen Infektionen oder Tumorerkrankungen interessant und könnte bei Nachweis der Effektivität in den entsprechenden Krankheitsmodellen als sichere und variable Plattformtechnologie dienen.“

"Our method is interesting as a vaccine against infectious and tumour diseases and could serve as a safe and variable platform technology, if its efficacy can be demonstrated in the corresponding disease models."

Dr. Michael Mühlebach, Leiter des Fachgebiets ‚Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel‘
Head of the 'Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use section'

Literatur Literature

Uhlig KM, Schülke S, Scheuplein VA, Malczyk AH, Reusch J, Kugelman S, Muth A, Koch V, Hutzler S, Bodmer BS, Schambach A, Buchholz CJ, Waibler Z, Scheurer S, Mühlebach MD (2015): *Lentiviral protein transfer vectors are an efficient vaccine-platform inducing strong antigen-specific cytotoxic T cell response.* J Virol 89: 9044–9060.

>> www.pei.de/pm2015
>> www.pei.de/press-releases



// SYNTHETISCHES CHIKUNGUNYA – VIRUSFRAGMENT BASIS FÜR IMPFSTOFF? //

SYNTHETIC CHIKUNGUNYA VIRUS FRAGMENT AS THE BASIS FOR A VACCINE?

Das Chikungunya-Virus CHIKV wird durch Aedes-Stechmücken übertragen und löst beim Menschen eine als Chikungunya-Fieber bekannte Infektionskrankheit aus.

CHIKV kommt vor allem in den Tropen und Subtropen vor und hat bereits Epidemien in Afrika, in Gebieten des Indischen Ozeans, in Südostasien sowie in Karibik, Mittel- und Südamerika ausgelöst. Aedes-Stechmücken *Asiatische Tiger-mücke* sind inzwischen allerdings auch schon in den Süden Europas und der USA vorgedrungen.

Bisherige Versuche, geeignete Impfstoffe zu entwickeln, blieben erfolglos. Voraussetzung für die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffs ist die Kenntnis einer geeigneten Antigenstruktur des Virus, die eine wirksame Immunantwort beim Menschen auslöst. Bisherige Ansätze nutzten das gesamte E2-Oberflächenprotein des Virus als Impfstoffbasis, teilweise in Kombination mit weiteren Virusproteinen. Allerdings handelt es sich hierbei um relativ große Proteinstrukturen, die eine kommerzielle Impfstoffproduktion erschweren würden. Reichen vielleicht auch kleine Abschnitte von E2, sogenannte Epitope, für eine schützende Immunantwort aus? Forscher um Prof. Barbara Schnierle, Leiterin des Fachgebiets ‚AIDS, neue und neuartige Erreger‘ der Abteilung ‚Virologie‘, wählten anhand der dreidimensionalen Struktur des E2-Proteins verschiedene oberflächenexponierte Bereiche aus.

The Chikungunya virus CHIKV is transmitted by Aedes mosquitoes and causes an infectious disease in humans known as Chikungunya fever.

CHIKV occurs predominantly in tropical and subtropical regions and has already caused epidemics in Africa, areas of the Indian Ocean, Southeast Asia, the Caribbean, as well as Central and South America. Some Aedes mosquitoes Asian tiger mosquitoes are already found in Southern Europe and the USA.

To date, all attempts at developing suitable vaccines have been unsuccessful. An essential prerequisite for the development of an effective vaccine is to identify a suitable antigen structure of the virus that will create an effective immune response in humans. Previous approaches have used the entire E2 surface protein of the virus as the basis for a vaccine, partly in combination with other virus proteins. These proteins, however, are relatively large structures, which would make commercial vaccine production more difficult. Would perhaps even small part of E2 “epitopes” be sufficient to produce a protective immune response? Researchers led by Prof. Barbara Schnierle, head of the ‘AIDS, New and Emerging



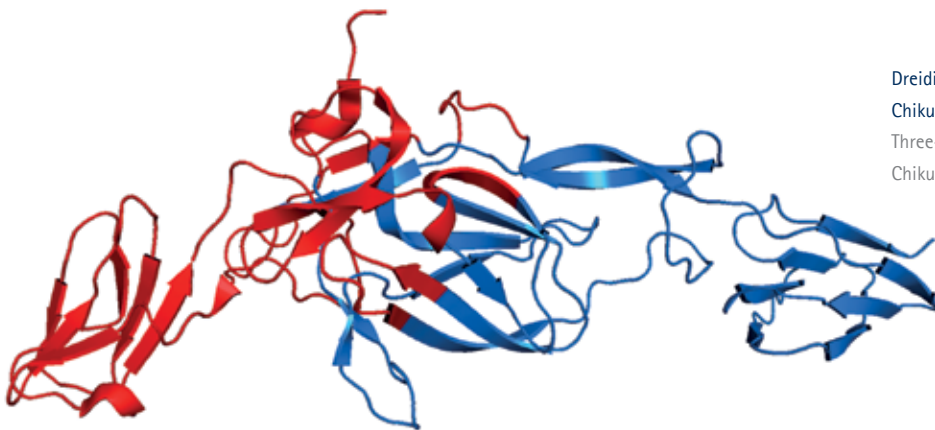
„Offenbar könnten auch einzelne, mittels Gentechnik synthetisch zusammengesetzte Abschnitte des Chikungunya-Oberflächenproteins eine partiell schützende Immunantwort gegen das Chikungunya-Virus induzieren – ein interessanter Ansatz.“

“Apparently, even small fragments of the Chikungunya virus surface protein, which have been synthetically composed by means of genetic engineering, could induce a partially protective immune response against the virus – an interesting approach to developing a vaccine.”

Prof. Barbara Schnierle, Leiterin des Fachgebiets ‚AIDS, neue und neuartige Erreger‘
Head of the ‘AIDS, New and Emerging Pathogens section’

Die Wissenschaftler fügten diese Abschnitte zu mehreren synthetischen Proteinfragmenten zusammen. Nach Produktion in *E. coli* und Aufreinigung der Proteine wurden Mäuse mit diesen Proteinabschnitten immunisiert. Später wurde das Blut der Tiere auf neutralisierende Antikörper untersucht. Ein als sAB+ bezeichnetes Fragment induzierte besonders wirkungsvoll neutralisierende Antikörper. Mäuse wurden mit sAB+ immunisiert und anschließend mit dem Wildtyp-Chikungunya-Virus infiziert. Im Vergleich zu nicht geimpften Tieren wiesen die behandelten Mäuse deutlich weniger Virus-RNA im Blut auf – Zeichen eines zumindest partiellen Immunschutzes.

Pathogens’ section of the Virology division, selected various surface-exposed areas, based on the three-dimensional structure of the E2 protein. The scientists combined these parts to form several synthetic protein fragments. After production in *E. coli* and purification of the proteins, mice were immunised with these protein fragments. Later, the animals’ blood was examined for neutralising antibodies. One particular fragment, designated sAB+, proved to be especially effective at inducing neutralising antibodies. Mice were immunised with sAB+ and then infected with wild-type Chikungunya virus. Compared to non-vaccinated animals, the treated mice had significantly less virus RNA in the blood – a sign of at least partial immune protection.



Dreidimensionale Struktur des
Chikungunya-Virus-E2-Hüllproteins.
Three-dimensional structure of the
Chikungunya virus envelope protein E2.



// TOD FÜR LEBEN – MIT AUTOPHAGIE WIRD DAS IMMUNSYSTEM ÜBERLISTET //

DEATH FOR LIFE – AUTOPHAGY USED TO OUTWIT THE IMMUNE SYSTEM

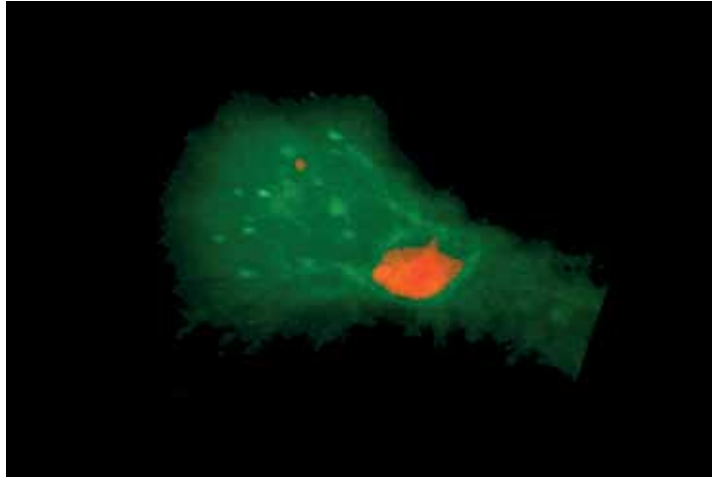
Der Parasit *Leishmania* braucht tote Mitstreiter, um dem Immunsystem zu entkommen.

Der menschliche Körper verfügt über ein hoch effizientes Immunsystem, das eindringende Bakterien, Viren oder Parasiten als körperfremd erkennt und abtötet. Leishmanien entkommen der Erkennung durch das Immunsystem und können sich unerkannt im menschlichen Organismus vermehren. Die Parasiten werden durch Sandmücken übertragen und führen zur Leishmaniose, einer Erkrankung, die vor allem in den Tropen, im Mittelmeerraum und Asien vorkommt. Sandmücken dringen jedoch immer weiter nach Norden vor und wurden inzwischen auch in Deutschland gefunden. Wieso das Immunsystem nicht in der Lage ist, die Parasiten zu bekämpfen, war bisher unklar. Dr. Peter Crauwels, Rebecca Bohn und Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie des Paul-Ehrlich-Instituts, haben einiges Licht ins Dunkel gebracht: Leishmanien infizieren nur in Gesellschaft toter Leishmanien die Zellen. Dabei werden die toten Leishmanien über einen Selbstverdauungsmechanismus der Zelle *Autophagozytose* abgebaut. Dieser Mechanismus der menschlichen Zelle dient normalerweise dazu, in Stresssituationen durch Abbau von Zellbestandteilen kurzfristig Energie bereitzustellen. Durch die Verdauung der Leishmanien wird hier jedoch ein Prozess in Gang gesetzt, bei dem spezifische

The *Leishmania* parasite needs dead competitors to escape the immune system,

The human body has a highly efficient immune system, which recognises bacteria, viruses or parasites that enter the organism as a potential danger and kills them. *Leishmania* escape recognition by the immune system and can thus replicate undetected in the human organism. The parasites are transmitted by sand flies and cause Leishmaniasis, a disease which occurs primarily in tropical regions, the Mediterranean and Asia. Sand flies, however, are increasingly moving north and have now also been found in Germany. Why exactly the immune system was unable to combat the parasites had been unclear until now. Dr Peter Crauwels, Rebecca Bohn and Professor Ger van Zandbergen, head of the Immunology division at the Paul-Ehrlich-Institut, have shed some light on the issue: *Leishmania* only infect cells in the company of dead *Leishmania*. The dead *Leishmania* are broken down by a cellular self-digestion mechanism *autophagy*. This self-digestion mechanism in the human cell normally serves to provide a short-term burst of energy in stressful situations by breaking down cell components. In this case, however, the digestion of *Leishmania* triggers a process

Die Zelle baut über den Selbstverdauungsmechanismus
Autophagozytose tote Leishmanien ab.
 The cell breaks down dead Leishmania by a cellular
 self-digestion mechanism *autophagy*.



menschliche Immunzellen *T-Zellen* und damit das angepasste adaptive Immunsystem des Menschen auch gegenüber den lebensfähigen Leishmanien ausgebremst werden. Nur bereits tote Leishmanien können mit der Autophagozytose verdaut werden und dadurch die Immunabwehr überlisten. Gelangen dagegen im Experiment ausschließlich lebendige Leishmanien in die Zelle, bleibt die Hemmung des Immunsystems aus. In diesem Fall werden vermehrt T-Zellen gebildet, die dafür sorgen, dass die Leishmanien abgetötet werden. Im Jahr 2016 ist die Autophagie in den öffentlichen Blickpunkt geraten: Für die Forschung zur Autophagie hat der japanische Zellbiologe Yoshinori Ohsumi den Nobelpreis für Medizin 2016 erhalten.

which inhibits specific human immune cells *T cells* and thus prevents the adaptive human immune system from combating the live Leishmania.

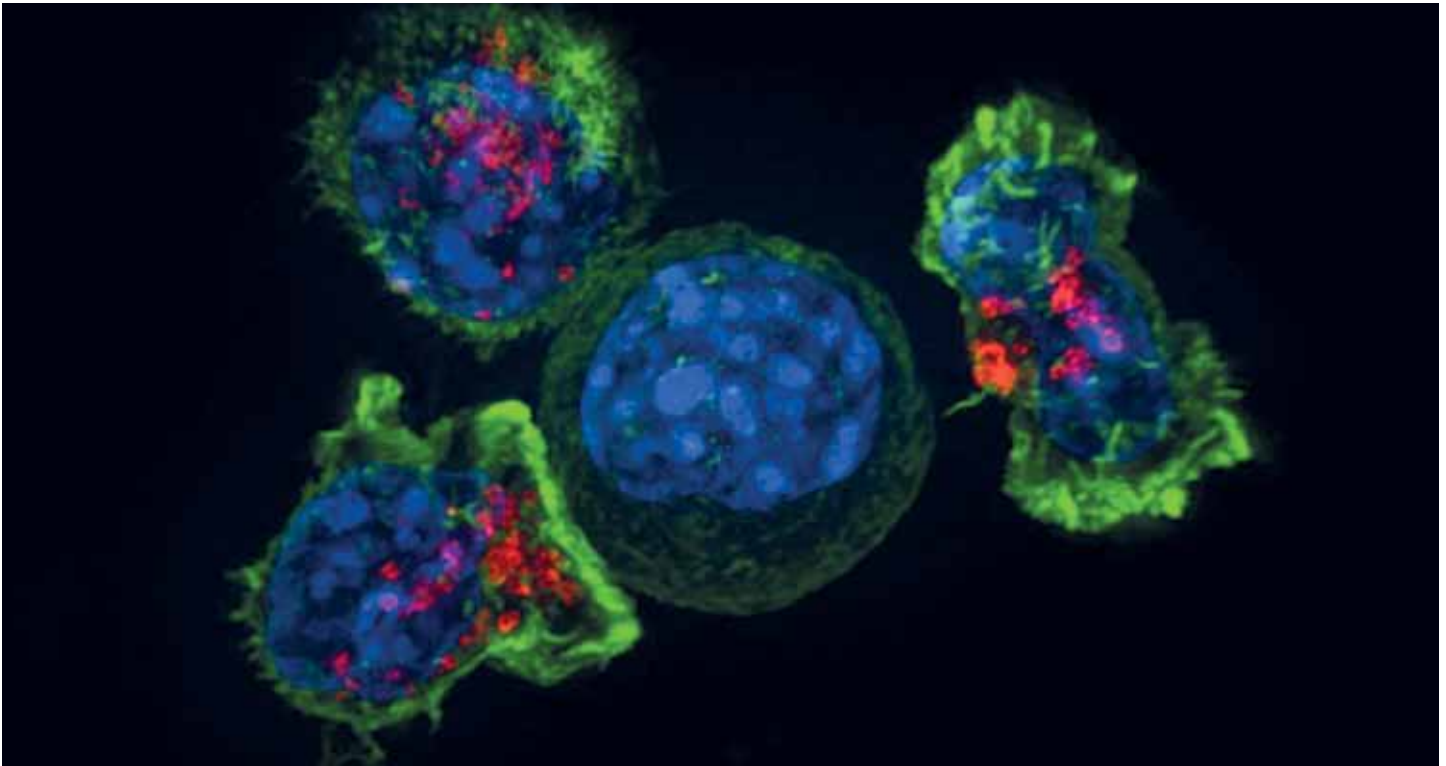
Only Leishmania that are already dead can be digested by autophagy and thus outwit the immune defence mechanism. If in experiments, on the other hand, only live Leishmania enter the cell, this inhibition of the immune system does not take place. In this case, there is an increased formation of T cells, which ensure that the Leishmania are killed. In 2016, autophagy attracted public attention when the Japanese cell biologist Yoshinori Ohsumi was awarded the 2016 Nobel Prize for Medicine for his research into the subject.



„Autophagie ist nicht nur für Infektionen ein interessanter Reaktionsweg, sondern auch für Tumore. Es werden derzeit sehr gezielt Wirkstoffe entwickelt, mit denen sich die Autophagie ein- oder ausschalten lässt und die auch bei Leishmanien-Infektionen helfen könnten.“

“Autophagy is an interesting immune response mechanism, not just for infections but also for tumours. Active substances with which autophagy can be triggered or deactivated are currently being developed in a highly targeted manner; these substances could also help in the case of Leishmania infections.”

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



// CAR-T-ZELLEN MIT SLEEPING-BEAUTY-TRANSPOSONS ERZEUGT //

CAR T CELLS GENERATED WITH SLEEPING BEAUTY TRANSPOSONS

Körpereigene, genetisch modifizierte Immunzellen mit chimärem Antigenrezeptor können Krebszellen erkennen und zerstören.

Ein innovatives Therapiekonzept zur Behandlung von Krebserkrankungen ist die Behandlung mit körpereigenen, genetisch modifizierten Immunzellen des Patienten *T-Zellen*, die auf ihrer Oberfläche einen chimären Antigenrezeptor CAR tragen. Mit Hilfe des CAR können die Immunzellen Krebszellen erkennen und zerstören. Mit dieser Methode wurden bereits eindrucksvolle Behandlungserfolge in klinischen Prüfungen erzielt.

Die Übertragung des CAR-Gens erfolgt mittels Genfähnen. Hierzu werden derzeit modifizierte vermehrungsunfähige Viren – gammaretrovirale oder lentivirale Vektoren – eingesetzt. Der Gentransfer ist allerdings auch mit potenziellen Risiken verbunden. Gefürchtet ist hier vor allem die sogenannte Insertionsmutagenese, bei der es durch zufälligen Einbau *Insertion* des CAR-Gens innerhalb des Genoms zu Mutationen kommen könnte. Diese könnten im schlimmsten Fall selbst zu einer Krebserkrankung führen – bei ausgereiften T-Zellen allerdings mit geringerer Wahrscheinlichkeit. Forschern um Dr. Michael Hudecek, Medizinische Klinik und Poliklinik II am Universitätsklinikum Würzburg, und Dr. Zoltán Ivics, Leiter der Abteilung Medizinische Biotech-

Endogenous, genetically modified immune cells with chimeric antigen receptors can recognise and destroy cancer cells.

One innovative therapeutic approach for the treatment of cancer is to use the patient's own, genetically modified immune cells T cells, which carry a chimeric antigen receptor CAR on their surface. With the help of the CAR, the immune cells can recognise and destroy cancer cells. This method has already achieved impressive therapeutic successes in clinical trials.

The CAR gene is transmitted by means of "gene vectors". At present, gammaretroviral or lentiviral vectors modified replication-defective viruses are used for this, but gene transfer is also associated with potential risks. The greatest danger here is "insertional mutagenesis", in which random insertion of the CAR gene within the genome could lead to mutations. In the worst case scenario this could itself lead to cancer, although this is less likely with mature T cells. Researchers led by Dr Michael Hudecek of the Medical Clinic and Polyclinic II at the Würzburg University Hospital and Dr Zoltán Ivics, head of the Medical Biotechnology Division



„Unsere Forschungsarbeiten könnten zur Weiterentwicklung der Gentherapie beitragen und möglicherweise die klinische Entwicklung der CAR-T-Zell-Therapien beschleunigen.“

“Our research could contribute to the further development of gene therapy and possibly accelerate the clinical development of CAR T cell therapies.”

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

nologie des Paul-Ehrlich-Instituts, ist es gelungen, CAR-T-Zellen mithilfe eines nicht viralen Gentransfers zu generieren. Für den Gentransfer nutzten die Forscher Sleeping Beauty SB, ein als Genfähre einsetzbares Transposon, das von einem mehr als zehn Millionen Jahre alten Transposon von Fischen abgeleitet worden war. Transposons sind mobile DNA-Abschnitte, im Genom springende Gene. Zwar wurden auch schon in früheren Arbeiten CAR-T-Zellen mithilfe von SB-Transposons hergestellt, allerdings waren die Gentransferraten bisher sehr niedrig und das Verfahren ineffizient. Durch die Verwendung von Minicircle-DNA als DNA-Vektor konnten die Forscher in der aktuellen Forschungsarbeit die Gentransfereffizienz enorm steigern.

Die Wissenschaftler konnten sowohl in vitro als auch bei humanisierten Mäusen die Wirksamkeit der so erzeugten CAR-T-Zellen nachweisen. Nach Einschätzung der Forscher werden diese Erkenntnisse dazu beitragen, die Gentherapie weiterzuentwickeln, da SB-Transposon-Vektoren vielleicht auch beim Menschen eine wirksame Alternative zu viralen Vektoren sein können.

at the Paul-Ehrlich-Institut, have succeeded in generating CAR T cells through non-viral gene transfer. For the gene transfer, the researchers used the Sleeping Beauty (SB) transposon, which can serve as a gene vector and was derived from a ten million year-old transposon found in fish genomes. Transposons are mobile segments of DNA in the genome (“jumping genes”). CAR T cells had been generated using SB transposons before, but until now the gene transfer rate had been very low and the procedure inefficient. By using minicircle DNA as the DNA vector in their new approach, the researchers were able to significantly increase the efficiency of the gene transfer.

The scientists were able to demonstrate the efficacy of the CAR T cells generated in this manner, both in vitro and in humanised mice. The researchers believe that these findings will help to develop gene therapy further, as SB transposon vectors may represent an effective alternative to viral vectors, even in humans.

Literatur Literature

Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, Schleef M, Schmeer M, Einsele H, Ivics Z, Hudecek M (2016):
Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty-transposition from minicircle vectors.
Leukemia 31 1:186-194.



// NEUTRALITÄT UND UNABHÄNGIGKEIT BEI ARZNEIMITTELREGULATION UND FORSCHUNG //

NEUTRALITY AND INDEPENDENCE IN MEDICINAL PRODUCT REGULATION AND RESEARCH

Die Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts PEI als forschender Arzneimittelbehörde erfordert klare Regeln – Leitprinzipien gehen über gesetzliche Vorgaben hinaus.

Das PEI ist als Bundesoberbehörde, dessen regulatorische Aufgabe die Zulassung und Prüfung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln ist, grundsätzlich zur Neutralität und Unabhängigkeit verpflichtet. Über die gesetzlichen Regelungen hinaus hat das PEI dazu klare Leitprinzipien entwickelt und auf seiner Internetseite veröffentlicht. Die Forschung des PEI dient der Verbesserung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von biomedizinischen Arzneimitteln. Sie ist eine wichtige Voraussetzung für die Expertise des PEI und seine nationale und internationale Reputation. Ein Forschungsaspekt ist die Entwicklung experimenteller Ansätze für innovative Impfstoffe und Therapien. Vielversprechende Ansätze bringt das PEI jedoch nicht in die Klinik und zur Zulassung, denn als regulatorische Behörde würde es sonst seine Unabhängigkeit und Neutralität verlieren.

The work of the Paul-Ehrlich-Institut PEI as a researching medicinal product agency requires clear rules – the guiding principles go beyond the legal requirements.

As a higher federal authority whose regulatory task is the assessment and testing of vaccines and biomedicines, the PEI is fundamentally obliged to maintain neutrality and independence. In addition to the statutory provisions, the PEI has drawn up clear appropriate guiding principles and published them on its website. The PEI's research serves to improve the quality, safety and efficacy of biomedicines. It is an important foundation stone for the PEI's expertise and for its national and international reputation. One aspect of its research is the development of experimental approaches for innovative vaccines and therapies. The PEI does not, however, introduce any promising approaches into clinical practice or seek marketing authorisation for them, as this would cause it to lose its independence and neutrality as a regulatory agency.

Kernpunkte der Regeln zur Vermeidung von Interessenskonflikten im Forschungsbereich sind:

- Dem PEI und seinen Forschern ist die Beteiligung an konkreten Produktentwicklungsprojekten, zur Vorbereitung oder Durchführung einer klinischen Prüfung oder zur Vorbereitung eines Arzneimittelzulassungsantrags untersagt.
- Das PEI führt keine Auftragsforschung aus.
- In Kooperationen und Verbundprojekten nimmt das PEI eine Sonderrolle ein, um seine Unabhängigkeit zu wahren und keine Wettbewerbsvorteile zu gewähren.
- Das PEI akzeptiert keine finanziellen Mittel oder andere Zuwendungen von pharmazeutischen Unternehmen und pharmanahen Institutionen.
- Als wissenschaftliches Institut des Bundes veröffentlicht das PEI grundsätzlich seine Forschungsdaten.
- Beratungsleistungen des PEI wie der nationale Scientific Advice sind nicht Teil eines Forschungsantrags.
- Die Verwertung der Forschungsergebnisse erfolgt zum Wohle der Patienten, ohne die Neutralität und Unabhängigkeit des PEI zu verletzen.

2016 trat die Organisationsverordnung „Grundlagen für wissenschaftliches Arbeiten und Handeln am Paul-Ehrlich-Institut“ in Kraft. Transparenz ist dem PEI wichtig: Die Leitprinzipien sind im Internet öffentlich zugänglich.

The key points of the rules for avoiding conflicts of interest in the area of research are:

- The PEI and its scientists are not permitted to participate in specific product development projects, to prepare or conduct a clinical trial or to prepare an application for the marketing authorisation of a medicinal product.
- The PEI does not perform any contract research.
- In collaborations and joint research projects, the PEI takes on a special position to maintain its independence and to avoid granting of any competitive advantages.
- The PEI does not accept any funding or other donations from pharmaceutical companies or institutions associated with the pharmaceutical industry.
- As a scientific institute of the German Federal Government, the PEI publishes its research data as a matter of principle.
- The PEI's advisory services, such as national Scientific Advice, are not part of an application for a research grant.
- Research findings are exploited for the benefit of patients, without infringing the PEI's neutrality and independence.

In 2016, the organisational regulations 'Basic principles for scientific work and action at the Paul-Ehrlich-Institut' came into force. Transparency is important to the PEI: the guiding principles are publicly available on the Internet.



„Wir haben durch die Organisationsverordnung spezifische Regeln in Kraft gesetzt, die Interessenskonflikte durch unsere Forschungsaktivitäten verhindern.“

"By means of the organisational regulations, we have introduced specific rules to prevent any conflicts of interest arising from our research activities."

Priv.-Doz. Dr. Stephan Steckelbroeck, Forschungsbeauftragter des PEI, 'Referat Medizinische Grundsatzfragen'
Research Manager at the PEI, 'Medicinal Major Policy Issues unit'

// INTERNATIONALE ARBEIT //

INTERNATIONAL WORK



// GEMEINSAME STRATEGIE FÜR DAS EUROPÄISCHE NETZWERK //



Die Leiter der nationalen Zulassungsbehörden HMA und die Europäische Arzneimittelagentur EMA bilden das europäische Netzwerk der Arzneimittel regulierenden Behörden und Agenturen. Sie verabschiedeten im Dezember 2015 ihre gemeinsame Strategie mit dem Titel *EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020*. Die Definition gemeinsamer Ziele und die dadurch entstehenden Synergien sind ein Plus, um die Herausforderungen des europäischen Arzneimittelmarktes leichter zu bewältigen und das Netzwerk der europäischen Zulassungsbehörden zu stärken.

Strategische Schwerpunktfelder sind:

- Beitrag zur Gesundheit des Menschen
- Beitrag zur Gesundheit von Mensch und Tier in der Veterinärmedizin
- Optimierung der Arbeit des Netzwerkes
- Globales regulatorisches Umfeld

Wichtige Akteure des Gesundheitssystems wie EU-Institutionen, Zulassungsbehörden, pharmazeutische Industrie, Fachverbände, Hochschule und Forschung, aber auch Patienten- und Verbraucherorganisationen wurden zur Kommentierung der HMA/EMA-Strategie angehört. Basierend auf der Strategie verabschiedete die HMA im Februar 2016 einen mehrjährigen, bis 2020 geltenden Arbeitsplan MAWP, dessen Maßnahmen sich auf priorisierte Ziele konzentrieren. Arbeitsgruppen der HMA und nationale Zulassungsbehörden begleiten die Umsetzung der Maßnahmen und sorgen für die Erreichung der Ziele. Das PEI treibt als Co-lead mit der Arzneimittelagentur des Vereinigten Königreichs MHRA den wichtigen Bereich ‚Innovationen und Zugang zu neuen Arzneimitteln‘ voran.

JOINT STRATEGY FOR THE EUROPEAN NETWORK

Die Leiter der nationalen europäischen Zulassungsbehörden EU/EWR und die Europäische Arzneimittelagentur stärken ihre Zusammenarbeit auf Basis einer gemeinsamen Strategie bis 2020.

The heads of the national medicines agencies within the EU/EEA and the European Medicines Agency are strengthening their cooperation based on a joint strategy up to 2020.

The Heads of Medicines Agencies HMA and the European Medicines Agency EMA together form the European network of authorities responsible for regulating medicinal products. In December 2015, they adopted a joint strategy entitled *EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020*. The definition of common objectives and the resulting synergies will be of major benefit in dealing with the regulatory challenges of the European medicinal products market and in strengthening the network of European marketing authorisation agencies.

The strategic themes are:

- Contributing to human health
- Contributing to animal health and human health in relation to veterinary medicines
- Optimising the operation of the network
- Contributing to the global regulatory environment

Important players in the healthcare system, such as EU institutions, marketing authorisation agencies, the pharmaceutical industry, professional associations, universities and research bodies, but also patient and consumer organisations, were invited to submit comments on the HMA/EMA strategy. In February 2016, the HMA adopted a Multi-Annual Work Plan MAWP with specific measures and actions that address key business priorities derived from the joint strategy. Working groups of the HMA and the national marketing authorisation agencies will carry out and support the implementation of these measures and ensure that the objectives are achieved. The PEI, as co-lead with the UK's Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency MHRA, is driving forward the MAWP business priority 'Innovations and access to new medicines'.

// EUROPAWEITE HARMONISIERUNG: TEST- UND THERAPIEALLERGENE //

EUROPE-WIDE HARMONISATION: THERAPY AND TEST ALLERGENS

Ob Allergene eine Zulassung benötigen, wird in Europa nicht einheitlich gehandhabt. Eine europäische Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Stefan Vieths soll das ändern.

Das Paul-Ehrlich-Institut PEI ist die einzige Zulassungsbehörde in Europa mit einer speziellen Abteilung für Allergologie, die Test- und Therapieallergene zulässt, prüft und erforscht. Diese Expertise wird geschätzt: Unter Federführung des PEI etablierte die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren CMDh der Heads of Medicine Agencies HMA eine Arbeitsgruppe, um Grundlagen für die einheitliche regulatorische Praxis bei Allergenen in Europa zu schaffen. Die Europäischen Kommission EK und die Europäische Arzneimittelagentur EMA initiierten das Verfahren. Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des PEI und Leiter der Abteilung Allergologie leitet in Zusammenarbeit mit Dr. Andreas Bonertz, Leiter des Fachgebiets 'Test- und Therapieallergene', die Gruppe mit Experten aus Spanien, Italien, Frankreich, den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich, um einen Maßnahmenplan zu erarbeiten. Dieser soll mit allen Mitgliedstaaten abgestimmt und von der HMA gemeinsam mit der EMA umgesetzt werden.

Allergen ist nicht gleich Allergen

Test- und Therapieallergene sind Arzneimittel, die in Deutschland zugelassen werden müssen. Doch es gibt Ausnahmen.

Eine Zulassung benötigen:

- standardisiert und industriell in Chargen hergestellte Allergene.

Keine Zulassung benötigen:

- auf Rezept für einzelne Patienten hergestellte Individualrezepturen zur Behandlung seltener Allergien.
- in der Apotheke für Patienten hergestellte Testallergenprodukte.

Die Einordnung der Allergene fällt in Europa oftmals unterschiedlich aus: Ein Allergen, das in Schweden eine Zulassung hat, kann in Spanien als Individualrezeptur gelten. Während in Skandinavien alle Allergene eine Zulassung haben, wird in anderen Ländern die Ausnahme der Individualrezeptur so intensiv genutzt, dass es kaum zugelassene Produkte gibt. In Deutschland werden im Rahmen der Therapieallergene-Verordnung TAV immer mehr Allergene strukturiert in die Zulassung überführt.

There is currently no uniform procedure in Europe for deciding whether allergens require marketing authorisation. A European working party under the direction of Prof. Stefan Vieths is going to change that.

The Paul-Ehrlich-Institut PEI is the only marketing authorisation agency in Europe with a special Allergology division that authorises, tests and conducts research into therapy and test allergens. This expertise is greatly appreciated: Under the leadership of the PEI the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures CMDh of the Heads of Medicines Agencies HMA established a drafting group to create a basis for uniform regulatory practice with regard to allergens in Europe. The European Commission and the European Medicines Agency EMA initiated the process. Prof. Stefan Vieths, Vice President of the PEI and head of the Allergology division, in cooperation with Dr Andreas Bonertz, head of the 'Test and Therapy Allergens' section, is heading up a group to develop a plan of action, together with experts from Spain, Italy, France, the Netherlands and the United Kingdom. This plan is being coordinated with all Member States and will be implemented by the HMA together with the EMA.

Not all allergens are the same

Test and therapy allergens are medicinal products that require marketing authorisation. But there are exceptions.

Marketing authorisation is required for:

- Allergens manufactured standardised in large quantities.

Marketing authorisation is not required for:

- Individual formulations for the treatment of rare allergies for which there are no standard preparations.
- Allergen products manufactured for the patient in the pharmacy.

The classification of allergens often varies widely in different parts of Europe. While in Scandinavia all allergens must have been granted marketing authorisation, in other countries the individual formulation exception is used so frequently that there are hardly any authorised products. In Germany, more and more allergens are being submitted for marketing authorisation in a structured manner in accordance with the Therapy Allergen Ordinance TAV.

Ausgewählte Aktivitäten Special Activities

- Prof. Stefan Vieths, CMDh Drafting Group on harmonisation of the regulatory approaches for allergens – HMA



// PRIME BRINGT VIELVERSPRECHENDE ARZNEIMITTEL SCHNELLER ZUM PATIENTEN //

PRIME ENSURES PROMISING MEDICINAL PRODUCTS REACH PATIENTS MORE QUICKLY

Das PRIME-Verfahren der Europäischen Arzneimittelagentur EMA beschleunigt die Zulassung von Arzneimitteln für Erkrankungen mit bisher unzureichenden therapeutischen Möglichkeiten.

Krebs, Autoimmunerkrankungen oder genetisch bedingte Krankheiten – in vielen Bereichen fehlen dringend benötigte Therapien. Häufig scheitert oder verzögert sich die Entwicklung neuer Arzneimittel auf dem Weg von der Idee zur Zulassung. Die EMA etablierte 2016 das PRIME-Programm *PRIority MEDicines*, um die Entwicklung von Arzneimitteln zu unterstützen, die das Potenzial haben, Therapielücken zu schließen.

Entwickler, deren Arzneimittel sich in einer Phase-II-Studie befinden, können ein PRIME-Verfahren beantragen. Voraussetzung ist ein nachgewiesenes Wirkprinzip. Das regulatorische Netzwerk unterstützt gezielt kleinere und mittlere Unternehmen sowie Antragssteller aus akademischen Forschungseinrichtungen: Diese können bereits nach den ersten First-in-man-Studien die Aufnahme in das Programm beantragen. Die Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung SAWP bewertet jeden Antrag, bevor der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP entscheidet, welche Arzneimittel den Status als *Priority Medicines* erhalten. Handelt es sich um ein Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP, wird der Ausschuss für neuartige Therapien CAT zwischengeschaltet.

The PRIME scheme from the European Medicines Agency EMA accelerates the marketing authorisation of medicinal products for diseases with hitherto insufficient treatment options.

Cancer, autoimmune diseases or genetic diseases – in many areas there is a lack of urgently required treatments. The development of new medicinal products often founders or becomes delayed on the journey from initial conception to marketing authorisation. In 2016, the EMA established the PRIME *PRIority MEDicines* programme to support the development of medicinal products that have the potential to fill these gaps in treatment.

Developers whose medicinal products are in a *phase II* study can apply for a PRIME procedure. One of the prerequisites is that the active principle must have been proven. The regulatory network specifically supports small and medium-sized enterprises, as well as applicants from academic research institutions: these parties can apply for inclusion in the scheme after the initial first-in-human studies. The Scientific Advice Working Party SAWP assesses each application and then the Committee for Medicinal Products for Human

Die erfolgreichen Antragsteller – bisher wurden 15 Arzneimittel aus 60 Anträgen ausgewählt – erhalten eine intensive beratende Unterstützung. Neben einem Kick-off-Meeting beruft der CHMP oder der CAT bereits bei der Designation einen kompetenten Ansprechpartner *Rapporteur*; die SAWP bietet verstärkte Beratung bei Meilensteinen und Entscheidungspunkten an. In einzelnen Fällen können Gebühren erlassen werden. Entwicklung und Nutzen-Risiko-Evaluation erfolgt auf dem gleichen hohen Niveau wie bei nicht Prime-designierten Arzneimitteln.

Dr. med. Jan Müller-Berghaus, Leiter des Referats ‚Medizinische Grundsatzfragen‘ der Abteilung Grundsatzfragen, Koordination, ist im Aufsichtsgremium tätig, welches das PRIME-Verfahren kontinuierlich evaluiert und weiterentwickelt. Dabei bringt er seine Expertise als Mitglied des CHMP sowie des SAWP ein. Als Mitglieder des CAT bewerten Dr. med. Martina Schübler-Lenz vom Fachgebiet ‚Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen‘ und Dr. Egbert Flory, Leiter des Fachgebiets ‚Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika‘ der Abteilung Medizinische Biotechnologie PRIME-Anträge zu ATMP. 2016 erhielt das PEI PRIME-Rapportagen für zwei ATMP.



Dr. Egbert Flory, Dr. med. Martina Schübler-Lenz, Ausschuss für neuartige Therapien Committee for Advanced Therapies CAT; Dr. med. Jan Müller-Berghaus, Ausschuss für Humanarzneimittel Committee for human Medicinal Products CHMP

Use CHMP decides which medicinal products are to be given the status of *priority medicines*. In the case of an advanced therapy medicinal product ATMP, the Committee on Advanced Therapies CAT will be called in. The successful applicants – so far 15 medicinal products have been selected from 60 applications – will receive intensive advice and support. In addition to a kick-off meeting, the CHMP or the CAT will appoint an expert contact person or *rapporteur* as soon as the medicinal product has been included in the scheme; the SAWP offers enhanced advice at key milestones and decision-making points. In individual cases, fees may be waived. The development and benefit-risk evaluation are carried out at the same high level as for non-PRIME-designed medicinal products.

Dr Jan Müller-Berghaus, head of the ‘Medicinal Major Policy Issues’ unit of the ‘Major Policy Issues, Coordination’ division, is a member of the supervisory committee that continuously evaluates and develops the PRIME scheme. In this connection, he is able to contribute his expertise as a member of the CHMP and the SAWP. As members of the CAT, Dr Martina Schübler-Lenz of the ‘Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations’ section and Dr Egbert Flory, head of the ‘Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics’ section of the Medical Biotechnology division, assess PRIME applications relating to ATMPs. In 2016, the PEI was awarded PRIME rapporteurships for two ATMPs.



Ausschüsse und Arbeitsgruppen Committees and Working Groups

- Dr. Jan Müller-Berghaus, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Scientific Advice Working Party (SAWP), PRIME Oversight Group – EMA
- Dr. Martina Schübler-Lenz, Dr. Egbert Flory, Committee for Advanced Therapies (CAT) – EMA



// EINE EUROPÄISCHE ERFOLGSGESCHICHTE: DAS OMCL-NETZWERK //

A EUROPEAN SUCCESS STORY: THE OMCL NETWORK

Ein unabhängiges Netzwerk von offiziellen medizinischen Kontrolllaboren OMCL gewährleistet die Prüfung von Arzneimitteln auf hohem Niveau für Europa.

69 offizielle medizinische Kontrolllabore *Official Medicines Control Laboratories* OMCLs aus 40 Ländern prüfen Arzneimittel nach festgelegten Standards auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit – eines davon ist das Paul-Ehrlich-Institut PEI. Die ausgestellten Zertifikate erkennen alle Länder des Netzwerkes an. Gemeinsame Datenbanken dokumentieren, ob ein Arzneimittel den internationalen Standards genügt. Diese Zusammenarbeit hat viele Vorteile:

- Bündelung der Expertise aller Mitgliedstaaten im europäischen Netzwerk.
- Effektive Nutzung von Ressourcen und Kostenersparnis: Nicht jeder Staat muss für alle Arzneimittel unabhängige Kontrolllabore aufbauen.
- Fachliche Kompetenz und starke Position in Europa ermöglichen unabhängige Prüfung auf Augenhöhe mit Herstellern.

Voraussetzung für ein funktionierendes Netzwerk mit gemeinsamen Standards ist die Harmonisierung der Qualitätsmanagementsysteme QMS auf Basis von ISO 17025, OMCL-Richtlinien und des Europäischen Arzneibuches. Ein Mutual Joint Audit Visit MJV bietet beratende Unterstützung beim

An independent network of Official Medicines Control Laboratories OMCLs guarantees the high level of testing of medicinal products in Europe.

69 Official Medicines Control Laboratories OMCLs in 40 countries test the quality, efficacy and safety of medicinal products in accordance with defined standards – and the Paul-Ehrlich-Institut PEI is one of them. The certificates they issue are recognised by all the countries in the network. Joint databases document whether a medicinal product meets international standards. This collaboration has many advantages:

- Pooling of the expertise of all member states in the European network.
- Effective use of resources and cost savings: not every country needs to build independent control laboratories for all medicinal products.
- Professional expertise and a strong position in Europe allow independent testing to be conducted on an equal footing with manufacturers.

A prerequisite for a functioning network with common standards is the harmonisation of quality management

Aufbau des QMS eines OMCL, ein Mutual Joint Audit MJA auditiert bestehende OMCLs. Das PEI absolvierte als OMCL 2016 erfolgreich das MJA-Audit – und Experten des PEI beteiligten sich an der Auditierung anderer OMCLs.

Doch es geht nicht nur um die Prüfung: In Arbeitsgruppen entwickeln Experten aus verschiedenen Ländern technische Plattformen, Leitlinien, implementieren innovative Testmethoden und bringen ihre Erfahrungen in die Weiterentwicklung des Europäischen Arzneibuchs ein.

Europäisches Arzneibuch als Grundlage

Das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare EDQM wurde 1964 vom Europarat gegründet, um ein Europäisches Arzneibuch European Pharmacopoeia zu erarbeiten. Ein Arzneibuch ist eine Sammlung rechtlich bindender pharmazeutischer Regeln über Qualität, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln sowie die bei der Herstellung und Prüfung verwendeten Stoffe, Materialien und Methoden. Inzwischen ist das Europäische Arzneibuch eines der wichtigsten Arzneibücher der Welt. 37 europäische Länder und die EU haben sich den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs angeschlossen, Staaten wie die USA, China, Japan und Russland sowie die Weltgesundheitsorganisation WHO haben Beobachterstatus.

Netzwerk mit Geschichte

Der Europarat und die Europäische Union gründeten 1994 das OMCL-Netzwerk. Die zunehmende Vielfalt von Arzneimitteln machte die Zusammenarbeit bei der unabhängigen Qualitätskontrolle notwendig: Nationale Kontrolllabore verfügten oftmals nicht über Kapazität, Know-how oder Laborausstattung, um alle Arzneimittelgruppen ausreichend zu prüfen. Das EDQM baute als technisches Sekretariat das Netzwerk auf. Das General European OMCL-Netzwerk GEON koordiniert die unabhängigen OMCLs und vernetzt sie über eine Datenbank. Basis für die gegenseitige Anerkennung von Laborergebnissen ist die Einhaltung gemeinsamer Standards bei der Arzneimittelprüfung. Das Netzwerk steht im Austausch mit der Europäischen Kommission EC, der Europäischen Arzneimittelagentur EMA sowie den Leitern der nationalen Zulassungsbehörden HMA.



systems based on ISO 17025, OMCL guidelines and the European Pharmacopoeia. A Mutual Joint Visit MJV provides advice and support in the setting up of the QMS at an OMCL, while a Mutual Joint Audit MJA examines existing OMCLs. The PEI successfully completed the MJA audit as an OMCL in 2016 – and PEI experts are involved in auditing other OMCLs. But it is not just about testing: in working parties, experts from different countries develop technical platforms, guidelines, implement innovative test methods and contribute their experiences to the further development of the European Pharmacopoeia.

European Pharmacopoeia as the basis

The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare EDQM was established by the Council of Europe in 1964 in order to develop a European Pharmacopoeia. A pharmacopoeia is a collection of legally binding pharmaceutical rules on the quality, testing and storage of medicinal products, as well as on the substances, materials and methods used in their manufacture and testing. The European Pharmacopoeia is one of the most important pharmacopoeias in the world, with 37 European countries and the EU adhering to its specifications. Countries such as the USA, China, Japan and Russia, as well as the World Health Organization WHO, have observer status.

A network with history

The OMCL Network was established in 1994 by the Council of Europe and the European Union. The increasing variety of medicinal products made cooperation necessary in the area of independent quality control: national control laboratories often lacked the capacity, expertise or laboratory equipment to adequately test all medicinal product groups. The network was set up by the EDQM, which acts as its technical secretariat. The General European OMCL Network GEON coordinates the independent OMCLs and keeps them connected via a database. The basis for the mutual recognition of laboratory results is adherence to common standards in medicinal product testing. The network exchanges information with the European Commission EC, the European Medicines Agency EMA and the Heads of Medicines Agencies HMA.

Chargenprüfung in Europa

Viele biomedizinische Arzneimittel wie Impfstoffe, Allergene sowie Blut- und Plasmaprodukte unterliegen in Deutschland der staatlichen Chargenprüfung, die ergänzend zur Qualitätskontrolle des pharmazeutischen Unternehmens erfolgt. Da diese Arzneimittel auf biologischen Materialien basieren, ist eine größere Varianz im Endprodukt möglich. Die staatliche Chargenprüfung dieser Arzneimittel – human und veterinär – koordiniert das *Official Control Authority Batch Release OCABR Network* als Teil des OMCL-Netzwerks.

Nur gemeinsam ist es möglich, mit den Entwicklungen im Arzneimittelsektor Schritt zu halten und die ganze Bandbreite der Arzneimittel zu kontrollieren.

EDQM und GEON organisieren ein jährliches Treffen für alle Akteure des OMCL-Netzwerkes. Hier ist Gelegenheit, Erfahrungen auszutauschen, Entwicklungen und Probleme zu diskutieren, aber auch neue Verfahren und Leitlinien abzustimmen. Den Dialog führen die PEI-Experten in der internen Arbeitsgruppe ‚Produktprüfung‘ fort.

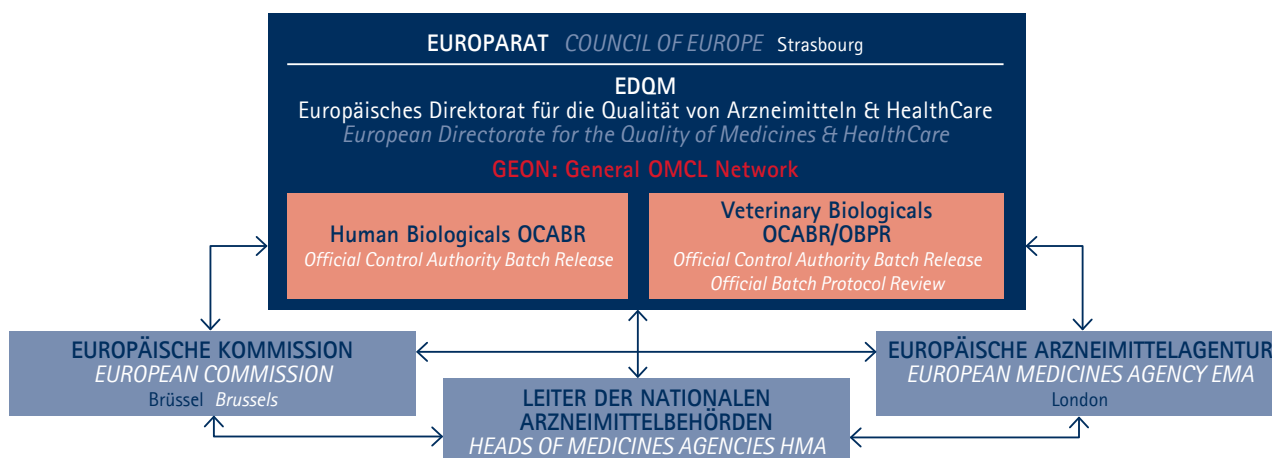
Batch testing in Europe

Many biological medicinal products, such as vaccines, allergens and blood and plasma products, are subject to official batch testing in Germany, which is performed in addition to the quality control by the pharmaceutical company. Since these medicinal products are based on biological materials, a greater variance in the end product is possible. The official batch testing of these medicinal products – human and veterinary – is coordinated by the Official Control Authority Batch Release OCABR Network as part of the OMCL Network.

Only together is it possible to keep pace with developments in the medicinal product sector and to control the full spectrum of medicinal products.

EDQM and GEON organise an annual meeting of all the actors in the OMCL Network. This is an opportunity for exchanging experiences, discussing developments and problems, but also for agreeing on new procedures and guidelines. The PEI experts continue the dialogue in the internal ‘Product testing’ working party.

Chargenprüfung im europäischen Netzwerk Batch testing in the European network



Ausgewählte Aktivitäten Special Activities

- Dr. Carmen Jungbäck until November 2016, Advisory Group – General OMCL-Network, four years Chair of GEON Advisory Group
- Dr. Uwe Unkelbach, Advisory Group – OMCL Network
- Dr. Uwe Unkelbach until May 2016, Dr. Susanne Breitner-Ruddock since May 2016, Advisory Group OCABR Network for Human Biologicals, Blood- and Plasma Derivates
- Dr. Carmen Jungbäck until November 2016, Advisory Group Veterinary Batch Release Network VBRN
- Dr. Carmen Jungbäck until November 2016, Dr. Michael Mühlebach since November 2016, Dr. Elisabeth Balks, Dr. Beate Krämer, Dr. Andreas Motitschke; OCABR/OBPR Network for Immunological Veterinary Medicinal Products IVMPs

// WISSENSCHAFTLER DES PAUL-EHRLICH- INSTITUTS SETZEN STANDARDS //



Im Februar 2016 rief die Weltgesundheitsorganisation WHO aufgrund der ZIKA-Epidemie in Süd- und Mittelamerika den Notstand aus. Das von Gelbfieber- und Tigermücken übertragene Zika-Virus kann zu schweren Schäden bei Ungeborenen *Mikrozephalie* führen.

Zurzeit gibt es weder einen Impfstoff noch eine wirksame Therapie – selbst der Nachweis des Virus war lange Zeit wegen der niedrigen Virenkonzentration im Patienten kaum möglich. Standardisierte Tests sind Voraussetzung, um die Krankheit frühzeitig zu erkennen und die Sicherheit von Blut und Blutprodukten zu gewährleisten. Dafür benötigen Labore Referenzmaterial – standardisierte ZIKA-Viren – zur Eichung. Die WHO beauftragte das Paul-Ehrlich-Institut PEI als WHO-Kooperationszentrum für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika, das Referenzmaterial zu entwickeln. Die Wissenschaftlerin Sally Baylis und Dr. Johannes Blümel, Leiter des Fachgebiets ‚Virussicherheit‘ der Abteilung Virologie, entwickelten in nur sechs Monaten den geforderten Standard – aus einer einzelnen Probe lebender Viren. Die Wissenschaftler vermehrten die Viren und füllten sie gefriergetrocknet in mehrere tausend Probenfläschchen ab. Der Standard wurde in internationalen Studien in mehr als 20 Laboren getestet. Schon im Oktober 2016 erkannte das *Expert Committee on Biological Standardization* ECBS das neue Eichmaß offiziell an. Im November informierte sich Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe vor Ort über den Erfolg der Wissenschaftler. 2016 hat das PEI bereits 137 Proben weltweit abgegeben.

SCIENTISTS FROM THE PAUL-EHRLICH-INSTITUT SET THE STANDARD

In nur einem halben Jahr entwickelte das Paul-Ehrlich-Institut WHO-Referenzmaterial für den Nachweis von Zika-Virus-RNA – und stellt es weltweit zur Verfügung.

In a period of just six months, the Paul-Ehrlich-Institut developed WHO reference material for the detection of Zika virus RNA – and is now making it available worldwide.

In February 2016, the World Health Organization WHO declared the Zika epidemic in South and Central America to be a public health emergency. The Zika virus, which is transmitted by yellow fever and tiger mosquitoes, can cause severe damage in unborn babies *microcephaly*.

At present, there is neither a vaccine nor an effective therapy – for a long time, even detecting the virus was challenging, because of the low viral loads in the patient. Standardised tests are necessary for identifying the disease at an early stage and ensuring the safety of blood and blood products. Consequently, laboratories need reference material – ZIKA virus international standard – for assay calibration. The WHO commissioned the Paul-Ehrlich-Institut PEI to develop the reference material, as a WHO Collaborating Centre for Blood Products and in vitro Diagnostics.

In a period of just six months, scientist Sally Baylis and Dr Johannes Blümel, Head of the ‘Viral Safety’ section of the Virology division, developed the standard – from a single virus isolate. The scientists prepared a large stock of virus that was dispensed into several thousand vials and freeze dried. The standard was tested in an international study by over 20 laboratories. In October 2016, the *Expert Committee on Biological Standardization* ECBS endorsed the new standard. In November, the Federal Minister of Health, Hermann Gröhe, visited the PEI to find out about the scientists’ success. By the end of 2016, the PEI had already issued 137 vials worldwide.

// GLOBAL HEALTH PROGRAMME: STÄRKUNG REGULATORISCHER STRUKTUREN IN AFRIKA //

GLOBAL HEALTH PROGRAMME: STRENGTHENING OF REGULATORY STRUCTURES IN AFRICA

Die Ebola-Epidemie machte deutlich: Gesundheitssysteme müssen weltweit gestärkt werden, damit geprüfte sichere und wirksame Arzneimittel schnell verfügbar sind.

Die Bekämpfung zukünftiger Epidemien sowie die Entwicklung von Arzneimitteln gegen vernachlässigte Tropenkrankheiten sind in der Abschlusserklärung des G7-Gipfels 2015 in Elmau festgeschrieben. Um diese Ziele umzusetzen, startete das Bundesministerium für Gesundheit das *Global Health Programme*. Das Paul-Ehrlich-Institut qualifizierte sich durch seine Beiträge zur Eindämmung der Ebola-Krise und bietet die notwendige Expertise bei der Prüfung und Zulassung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln. An dem Programm nehmen auch das Robert Koch-Institut, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie das Bernhard-Nocht-Institut teil.

Prof. Rainer Seitz, Leiter der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin, und Dr. Christoph Conrad vom Referat 'Internationale Koordination, regulatorischer Service' der Abteilung Grundsatzfragen, Koordination konzeptionierten zwei Projekt-Module, deren Umsetzung das BMG fünf Jahre finanziert. Im Fokus steht die Stärkung der Gesundheitsbehörden in Staaten mit einem erhöhten Risiko von Epidemien, ausgelöst durch neue oder neu auftretende Erreger. Denn in der Ebola-Krise hatte sich gezeigt, dass Arzneimittel nur strukturiert entwickelt und geprüft werden können, wenn es in betroffenen Regionen funktionierende regulatorische Systeme gibt.

- Modul 1: Verfügbarkeit, Sicherheit und Qualität von Blut und Blutprodukten, Unterstützung des Aufbaus einer regulatorischen Struktur und ihrer Adaptation an Krisensituationen in den Partnerländern
- Modul 2: Regulatorische Schulungen und Beratungen im Bereich Impfstoffe und biomedizinische Therapeutika Schwerpunkt klinische Studien

2016 bauten Seitz und Conrad ein internationales Team von sieben Experten auf. Nach einem umfassenden Training im PEI soll die Einsatztruppe wissenschaftlich, regulatorisch, aber auch strukturell Gesundheitsbehörden in Afrika bei der Zulassung und Prüfung von Arzneimitteln und Blutprodukten unterstützen.

The Ebola epidemic made it clear that health systems must be strengthened worldwide so that safe and effective medicinal products can be made available quickly.

The fight against future epidemics and the development of medicinal products against neglected tropical diseases are specified in the final declaration of the 2015 G7 summit in Elmau. To implement these goals, the Federal Ministry of Health launched the *Global Health Programme*. The Paul-Ehrlich-Institut demonstrated its abilities in the contributions it made to contain the Ebola crisis and offers expertise in testing and assessing vaccines and biomedicines. The Robert Koch-Institut, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices and the Bernhard Nocht Institute are also part of the programme.

Prof. Rainer Seitz, head of the Haematology/Transfusion Medicine division, and Dr Christoph Conrad of the 'International Coordination, Regulatory Service' unit of the Major Policy Issues, Coordination division, designed two project modules which are being funded for at least five years by the Federal Ministry of Health. The focus is on strengthening the health authorities in countries with an increased risk of epidemics caused by new or emerging pathogens. During the Ebola crisis it had become clear that medicinal products can only be developed and tested in a structured manner if regulatory systems exist in the affected regions.

- Module 1: Availability, safety and quality of blood and blood products, support for the establishment of a regulatory structure and its adaptation to crisis situations in the partner countries
- Module 2: Regulatory training and consultation in the area of vaccines and biomedical therapeutics – focusing on clinical studies

In 2016, Seitz and Conrad set up an international team of seven experts. After comprehensive training at the PEI, this task force will provide scientific, regulatory and also structural support to health authorities in Africa to strengthen the systems for marketing authorisation and testing of vaccines and blood products.



// MALARIA-IMPFSTOFF: WICHTIGES WERKZEUG IM KAMPF GEGEN MALARIA //

MALARIA VACCINE: AN IMPORTANT TOOL IN THE FIGHT AGAINST MALARIA

Erster Impfstoff gegen Malaria erhält positive Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur mit PEI als Rapporteur- WHO empfiehlt Anwendung.

2015 tötete Malaria in Afrika rund 292.000 Kinder unter fünf Jahren – ein Kind alle zwei Minuten. Im Juli 2015 erhielt Mosquirix, ein Impfstoff gegen Malaria und Hepatitis B, das positive Votum der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Das PEI bewertete als Rapporteur in einem Artikel-58-Verfahren den ersten Malariaimpfstoff gegen Malaria tropica – der tödlichsten und in Afrika häufigsten Form der Malaria. In einer Studie mit 15.000 Kindern in sieben afrikanischen Staaten verhinderte der Impfstoff eine erste, klinische Malariaepisode bei 56 Prozent der Kinder, die im Alter zwischen fünf und 17 Monaten geimpft worden waren, und bei 31 Prozent, die bei der Impfung zwischen sechs und zwölf Wochen alt waren. Im November 2016 empfahl die Weltgesundheitsorganisation WHO den Einsatz des Impfstoffes in den von Malaria tropica betroffenen afrikanischen Staaten südlich der Sahara.

Im Artikel-58-Verfahren nach Verordnung (EG) Nr. 726/2004 prüfen nationale Zulassungsbehörden für die EMA Arzneimittel nach europäischen Standards, die in Ländern außerhalb Europas dringend benötigt werden. Im Fokus dieser Kooperation von EMA und WHO stehen Arzneimittel gegen Erkrankungen wie Malaria, HIV/AIDS oder Tuberkulose, deren Bekämpfung von großem öffentlichem Interesse ist. Spricht die EMA ein positives Votum aus und empfiehlt die WHO die Arzneimittel, können betroffene Länder das Votum für eine nationale Zulassung nutzen. Nach diesem Verfahren geprüfte Impfstoffe setzt zum Beispiel die UNICEF für weltweite Impfkampagnen ein.

Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffes werden in Studien, welche die Impfprogramme vor Ort begleiten, weiter untersucht. PEI-Experten bewerten kontinuierlich diese Daten für die EMA – der Impfstoff muss sich in der Anwendung weiter bewähren.



The first vaccine against malaria receives a positive opinion from the European Medicines Agency EMA with the PEI as rapporteur.

In 2015, malaria killed around 292,000 children under five in Africa. In July 2015, Mosquirix, a vaccine against malaria and hepatitis B, received a positive scientific opinion from the EMA. The PEI, acting as rapporteur in an Article 58 procedure, assessed the first vaccine against malaria tropica – the deadliest and most common form of malaria in Africa. In a study of 15,000 children in seven African countries, the vaccine prevented a first clinical malaria episode in 56 percent of children who were vaccinated when aged 5-17 months, and in 31 percent who were aged 6-12 weeks. In November 2016, the WHO recommended the use of the vaccine in sub-Saharan African countries affected by malaria tropica.

In the Article 58 procedure defined in Regulation (EC) No 726/2004, national marketing authorisation agencies, acting on behalf of the EMA, assess medicinal products which are urgently needed in countries outside Europe. In accordance with European standards, this collaboration between the EMA and WHO focuses on medicinal products for diseases such as malaria, HIV/AIDS or tuberculosis, the fight against which is of great public interest. If the EMA issues a positive scientific opinion and WHO recommends the medicinal product, the affected countries can use this for a national marketing authorisation. UNICEF, for example, uses vaccines assessed in accordance with this procedure for worldwide vaccination campaigns. The efficacy and safety of the vaccine are investigated further in studies accompanying the vaccination programmes in the respective countries. PEI experts constantly evaluate these data for the EMA – the vaccine has to continue to prove itself in daily use.



// DENGUE-IMPfstoff: KONSENS DURCH GEMEINSAME BEURTEILUNG UND BERATUNG //

DENGUE VACCINE: CONSENSUS THROUGH JOINT ASSESSMENT AND CONSULTATION

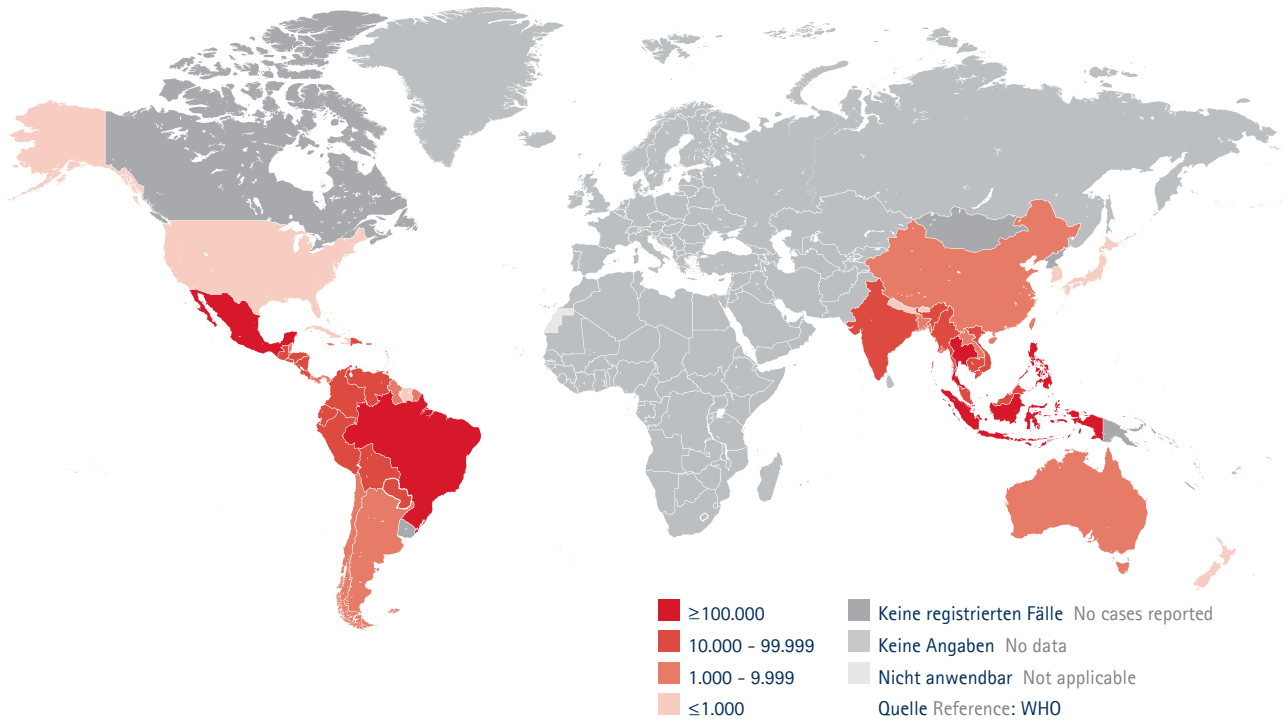
Betroffene Staaten beraten gemeinsam mit internationalen Experten und WHO über Zulassungsfragen zum ersten Dengue-Impfstoff.

Fast 400 Millionen Menschen erkranken jährlich vor allem in Südostasien und Mittelamerika am Dengue-Fieber, rund 25.000 Menschen sterben daran. Die Ersterkrankung verläuft meist milde, doch eine zweite Infektion mit einem anderen Virustyp kann schwere Folgen haben. Das stellt besondere Herausforderungen an den dringend benötigten Impfstoff – er muss mehrere Virustypen abdecken und eine nachhaltige Immunität auslösen. Trotz jahrzehntelanger Forschung gelang es nicht, einen wirksamen und sicheren Impfstoff zu entwickeln. Die *Dengue Vaccine Initiative* DVI suchte mit Beteiligung der Weltgesundheitsorganisation WHO nach Lösungen. 2014 zeichnete sich ein hoffnungsvoller Impfstoffkandidat ab: Ein abgeschwächtes Gelbfieber-Virus mit Oberflächenantigenen von vier Dengue-Virustypen. Er war wesentlich potenter als all seine Vorgänger. Nun galt es, den Impfstoff in die Zulassung zu bringen.

Dr. Michael Pfeleiderer, bis Ende 2015 Leiter des Fachgebiets ‚Virale Impfstoffe‘ und Leiter des WHO-Kooperationszentrums für Impfstoffe am Paul-Ehrlich-Institut, unterstützte die DVI als Berater. Er kannte den Impfstoff aus wissenschaftlichen Beratungen des PEI und begleitete die Entwicklung als

Countries affected by dengue, together with international experts and WHO, are discussing issues surrounding the marketing authorisation of the first dengue vaccine. Nearly 400 million people contract dengue fever each year, primarily in Southeast Asia and Central America, with around 25,000 people dying as a result. The first instance of the fever is generally mild, but a second infection with a different virus type may have serious consequences. This poses special challenges for a vaccine, which is urgently required: it must cover several different virus types and must produce lasting immunity. In spite of decades of research, there had been no success in developing an effective and safe vaccine. The *Dengue Vaccine Initiative* DVI, with the involvement of the World Health Organization WHO, began looking for solutions. In 2014, a promising vaccine candidate was identified in the form of Dengvaxia: an attenuated yellow fever virus with surface antigens of four dengue virus types. It was considerably more potent than any of its predecessors. Now it was a question of ensuring that the vaccine received marketing authorisation. Dr Michael Pfeleiderer, who until the end of 2015 had been head of both

Ausbreitung des Dengue-Virus 2016 Distribution of Dengue 2016



Mitglied der *Vaccine Working Party* VWP bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA.

Gemeinsame Entscheidung auf Augenhöhe

Die WHO unterstützte ein gemeinsames Konsultationsverfahren *Joint Technical Consultation* – ein bisher einmaliges Vorgehen. 34 Vertreter nationaler Gesundheitsbehörden und internationaler Organisationen beteiligten sich an dem Verfahren. Im Vorfeld stellte der Hersteller allen Teilnehmern das Zulassungsdossier zur Verfügung, um sie auf gleichen Wissensstand zu bringen. Pfeleiderer leitete das dreitägige Treffen im Juli 2015 bei der WHO in Genf. Experten der WHO, der EMA sowie der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA strukturierten die Bewertung, das Unternehmen nahm zu Fragen Stellung. Erleichterung und Erschöpfung zeichneten die Teilnehmer, als am Ende ein Konsens gefunden war.

2015 ließ Mexiko als erstes Land den Dengue-Impfstoff zu, inzwischen haben rund zehn Länder ebenfalls eine Zulassung ausgesprochen.

the 'Viral Vaccines' section and the WHO Collaborating Centre for Vaccines at the Paul-Ehrlich-Institut PEI, supported the DVI as a consultant. He was familiar with the vaccine from the scientific consultations of the PEI and monitored its development as a member of the *Vaccine Working Party* VWP of the European Medicines Agency EMA.

Joint decision on an equal footing

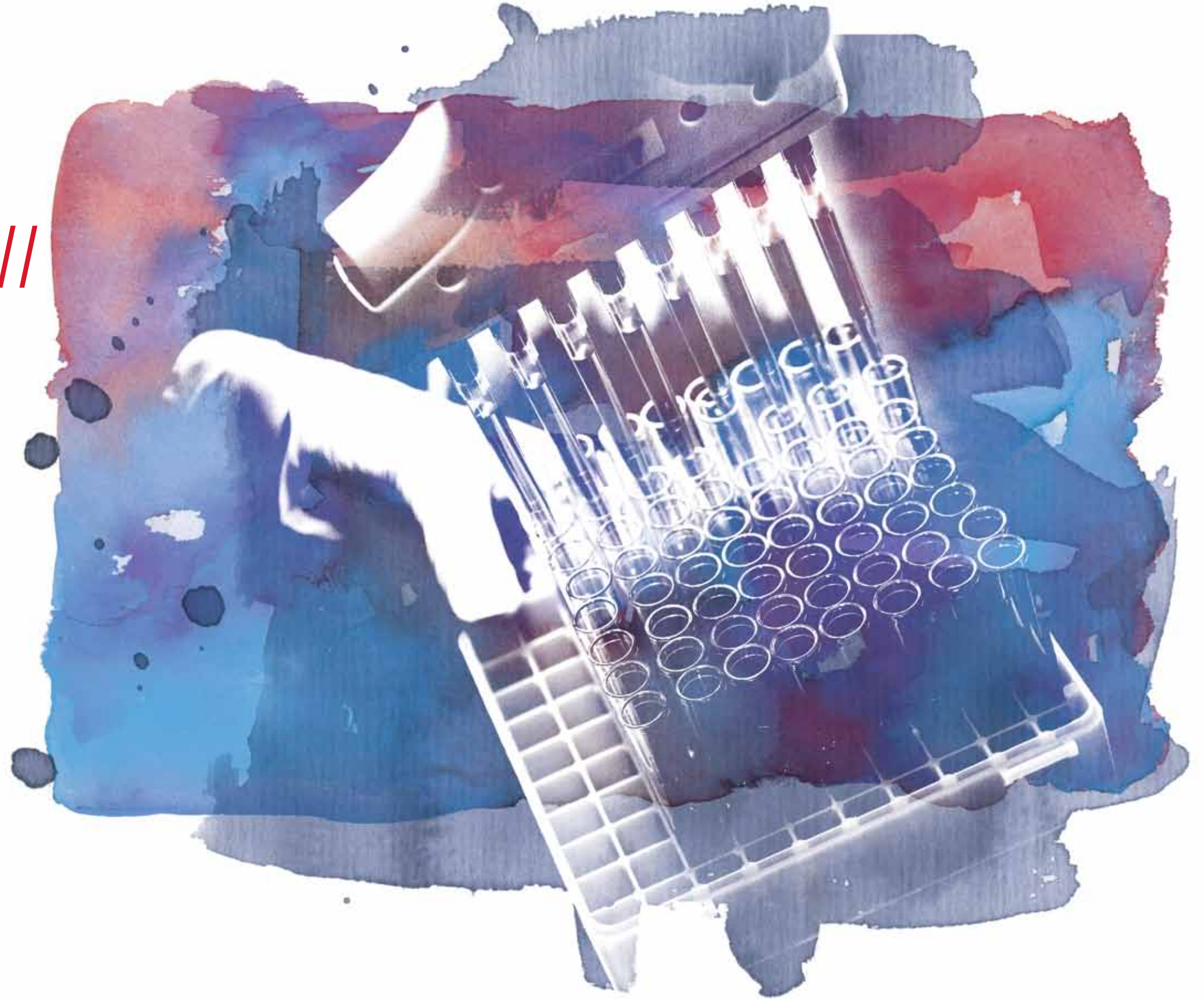
WHO supported a *Joint Technical Consultation* – an unprecedented procedure – in which 34 representatives from national health authorities and international organisations took part. The manufacturer made the marketing authorisation dossier available to all the participants in advance, in order to bring them to the same level of knowledge. Dr Pfeleiderer chaired the three-day meeting at WHO in Geneva in July 2015. Experts from WHO, EMA and the FDA, the US marketing authorisation agency, structured the assessment, while the company responded to the questions raised. The participants displayed both relief and exhaustion when a consensus was ultimately achieved at the end of the meeting.

In 2015 Mexico became the first country to authorise the Dengue vaccine, which has since been granted marketing authorisation in around ten countries.



// REGULATION //

REGULATION





// SECHS KOMPONENTEN, EINZELN GEPRÜFT //

SIX COMPONENTS, TESTED INDIVIDUALLY

Kombinationsimpfstoffe schützen vor bis zu sechs gefährlichen Infektionskrankheiten. Experten des PEI prüfen jede Komponente auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit.

„Es ist eine wichtige gesellschaftliche Aufgabe, Impfstoffe für Kinder unabhängig vom Hersteller zu prüfen“, sagt Dr. Hildegard Pfeifer. Die Biologin koordiniert unter anderem die Chargenprüfung der Sechsfachimpfstoffe. Da Impfstoffe auf biologischen Materialien basieren, kann das Endprodukt variieren – deshalb wird jede Produktionseinheit *Charge* experimentell geprüft. „Eine abwechslungsreiche Tätigkeit, die Expertise und Engagement verlangt“, so Pfeifer. „Gerade bei den komplexen Sechsfachimpfstoffen muss man eine Vielzahl von Informationen auswerten.“ Pfeifer und ihr Team prüfen die Chargen zeitgleich mit dem Hersteller, damit die Impfstoffe möglichst schnell zur Verfügung stehen. Etwa zwei Monate dauert die Chargenprüfung eines Sechsfachimpfstoffs, drei bis vier Chargen können parallel getestet werden. Durch den flexiblen Einsatz von Personal, Geräten und Laborräumen konnte das Team bisher alle Chargen sofort nach Eingang im PEI prüfen.

Hier funktioniert Europa

Die Chargenfreigabe in Europa ist über ein Netzwerk von offiziellen Kontrolllaboren OMCL organisiert. Das Fachgebiet ‚Mikrobiologische Impfstoffe‘ prüft für das PEI als OMCL neben den Kombinationsimpfstoffen mit den Komponenten

Combination vaccines can protect against up to six dangerous infectious diseases. Experts from the PEI test the quality, efficacy and safety of each component.

“Testing vaccines for children independently of the manufacturer is an important social responsibility,” says Dr Hildegard Pfeifer. The biologist coordinates the batch testing of hexavalent vaccines. As vaccines are based on biological materials, the final product is prone to some variability– for this reason each production unit *batch* is tested experimentally. “A diversified task that requires expertise and commitment,” says Dr Pfeifer. “Particularly in the case of the complex hexavalent vaccines, you have to evaluate a large amount of information.” Dr Pfeifer and her team test the batches at the same time as the manufacturer, so that the vaccines are available as quickly as possible. The batch testing of a hexavalent vaccine takes around two months; three to four batches can be tested in parallel. Thanks to the flexible deployment of staff, equipment and laboratory rooms, the team has thus far been able to test all batches immediately after their receipt at the PEI.

Where Europe works

Batch release in Europe is organised through a network of official control laboratories OMCL. The ‘Microbiological

Dr. Hildegard Pfeifer, Dr. Volker Öppling, Dr. Bärbel Friedrichs,
Dr. Walter Matheis

Fachgebiet 'Mikrobiologische Impfstoffe' der Abteilung Mikrobiologie

'Microbiological Vaccines' section of the Microbiology division

In der Mitte Dr. Jeanette Lange

Fachgebiet 'Virale Impfstoffe' der Abteilung Virologie

'Viral Vaccines' section of the Virology division

Tetanus, Diphtherie, Polio, Pertussis, HIB und Hepatitis B einen multivalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff sowie einen Typhusimpfstoff. Nach erfolgreicher Prüfung erhalten die Chargen ein europäisches Zertifikat, das alle europäischen Mitgliedsstaaten anerkennen, in denen der Impfstoff zugelassen ist. Die Freigabe für Deutschland erfolgt gesondert.

Teamwork für sechs Komponenten

Um die verschiedenen Komponenten eines Impfstoffs auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu prüfen ist ein fachgebiets- und abteilungsübergreifendes Netzwerk notwendig. Gifte Toxine der Bakterien *Clostridium tetani* und *Corynebacterium diphtheriae* lösen Tetanus und Diphtherie aus. Die Impfstoffe gegen diese lebensbedrohlichen Krankheiten enthalten Toxoide – aufgereinigte und inaktivierte Toxine – welche die gewünschte Immunantwort auslösen. Die Wirksamkeit von Tetanus- und Diphtheriekomponenten wird getestet, indem die Immunantwort geimpfter Tiere auf die Gabe von Toxin untersucht wird. Für den Wirksamkeitsnachweis der Keuchhustenkomponente *Pertussis* reicht eine serologische Testung: Befinden sich ausreichend Antikörper gegen die Krankheit im Blut des geimpften Tieres, ist die Komponente wirksam.

Drei in einem: Multiplex-Test in Entwicklung

Das Europäische Arzneibuch erlaubt eine gleichzeitige serologische Testung von Tetanus-, Diphtherie- und Pertussisimpfstoffen in nur einem Tierversuch. Jedoch sind mehrere separate Tests notwendig, um die Antikörper gegen die drei Erkrankungen im Blut des geimpften Tieres nachzuweisen. Kein OMCL, kein Hersteller setzt diese aufwendige Methode bislang routinemäßig ein. Das will Dr. Bärbel Friedrichs mit einem Multiplex-Test ändern: Antigene von allen drei Komponenten binden die Antikörper auf nur einer Mikrotiterplatte. Die Vorversuche mit einem neuen Laborgerät waren vielversprechend. Nun muss Friedrichs Referenzseren und -impfstoffe etablieren und zeigen, dass sich der Test für die Chargenprüfung verschiedener Produkte eignet. Ziel ist die Etablierung des Multiplex-Testes Ende 2017. Friedrichs übernahm 2016 die Laborleitung für die Chargenprüfung der Kombinationsimpfstoffe.

Vaccines' section, acting for the PEI as an OMCL, tests not only combination vaccines with components for tetanus, diphtheria, polio, pertussis, HIB and hepatitis B, but also a multivalent pneumococcal conjugate vaccine and a typhoid vaccine. After successful testing, the batches are given a European certificate that is recognised by all European member states in which the vaccine is authorised. Batch release for Germany takes place separately.

Teamwork for six components

Testing the quality, potency and safety of the various components of a vaccine requires a network that transcends the boundaries between sections and divisions.

Toxins of the *Clostridium tetani* and *Corynebacterium diphtheriae* bacteria cause tetanus and diphtheria. The vaccines against these life-threatening diseases contain toxoids – purified and inactivated toxins – which trigger the desired immune response. The potency of tetanus and diphtheria components is tested by examining the immune response of vaccinated animals to the administration of toxin. Serological testing is sufficient for demonstrating the potency of the pertussis component: if the blood of the vaccinated animal contains a sufficient number of antibodies against the disease, the component is immunogenic.

Three in one: multiplex test in development

The European Pharmacopoeia allows the simultaneous serological testing of tetanus, diphtheria and pertussis vaccines in only one animal experiment. Several separate tests are, however, necessary to detect the antibodies against the three diseases in the blood of the vaccinated animal. To date, this laborious method has not been used on a routine basis by any OMCL or manufacturer. Dr Bärbel Friedrichs wants to change that with a multiplex test: the antibodies bind to the antigens from all three components on a single microtitre plate. The preliminary tests with a new laboratory instrument were promising. Dr Friedrichs must now establish reference sera and vaccines and show that the test is suitable for the batch testing of various products. The goal is to establish the multiplex test by the end of 2017. In 2016, Dr Friedrichs assumed the role of laboratory manager for the batch testing of combination vaccines.



Dr. Walter Matheis prüft durch Immunelektrophorese die Qualität der Tetanus-, Diphtherie- und Pertussiskomponenten. Die Impfantigene laufen über ein Gel, in dem sich Antikörper befinden, die spezifisch für diese Impfstoffkomponenten sind. Finden sich Antikörper und Antigen, erscheint nach der Färbung eine Bande – das richtige Antigen ist im Impfstoff enthalten.

Dr. Walter Matheis uses immunoelectrophoresis to test the quality of the tetanus, diphtheria and pertussis components. The vaccine antigens pass across a gel that contains antibodies specific to these vaccine components. If an antibody finds its antigen, a band appears after staining – the vaccine contains the correct antigen.

Neben der Wirksamkeit steht auch die Sicherheit auf dem Prüfstand: Das Fachgebiet ‚Mikrobielle Sicherheit‘ schließt aus, dass sicherheitsrelevante Mengen sogenannter Endotoxine im Kombinationsimpfstoff enthalten sind. Diese Gifte, die in der Zellwand des Keuchhustenbakteriums *Bordetella pertussis* vorkommen, können Fieber auslösen. Deshalb sind im Keuchhustenimpfstoff nur Oberflächenproteine des Erregers sowie inaktivierte Toxoide, die notwendig sind, um eine Immunität auszulösen.

Haemophilus influenzae Typ B – HIB – ist eine der schwersten bakteriellen Infektionen der ersten fünf Lebensjahre. Die HIB-Komponente liegt dem im PEI geprüften Sechsfachimpfstoff gefriergetrocknet in einem Fläschchen bei. Der für das HIB-Bakterium typische Zucker *Polysaccharid* wird an Protein gebunden *konjugiert*, um die Immunreaktion zu verstärken. Dr. Andreas Merkle koordiniert als Laborleiter die experimentelle Prüfung. Das Fachgebiet ‚Immunchemie‘ der Abteilung Immunologie charakterisiert die Konjugate mit physikochemischen Methoden und untersucht die Molekülgröße dieser Impfstoffkomponente.

Auch das Fachgebiet ‚Virale Impfstoffe‘ der Abteilung Virologie ist in die Prüfung der Kombinationsimpfstoffe eingebunden, denn es sind Viren, die Kinderlähmung *Poliomyelitis* und Hepatitis B verursachen. Dr. Constanze Göpfert prüft die Kombinationsimpfstoffe auf den Antigengehalt dieser Komponenten und damit auf ihre Wirksamkeit. Die gentechnisch über Hefezellen produzierten Hepatitis-B-Antigene werden schon in der Vorstufe auf Antigenität und Reinheit getestet.

Benefit für die Zulassung

Die Expertise aus der Prüfung ist wichtig für die qualitative Bewertung neuer Impfstoffe. „Aus der Erfahrung in der Prüfung kann ich bei einer Zulassung beurteilen, wo eventuelle Probleme liegen“, so Pfeifer, die sich zukünftig ausschließlich auf die Zulassung konzentrieren will. 2015/16 haben Pfeifer und ihr Team 593 Chargen experimentell geprüft – davon 272 Chargen Sechsfachimpfstoffe.

In addition to potency, safety is also tested. The ‘Microbiological Safety’ section ensures that the combination vaccine does not contain safety-relevant quantities of so-called endotoxins. These toxins, which occur in the cell wall of the whooping cough bacterium *Bordetella pertussis*, may cause fever. The pertussis vaccine therefore contains only surface proteins of the pathogen as well as inactivated toxoids that are needed to trigger immunity.

Haemophilus influenzae type B – HIB – is one of the most severe bacterial infections that may occur in the first five years of life. In the hexavalent vaccine tested at the PEI, the HIB component is presented freeze-dried in a vial. The sugar *polysaccharide* typical of the HIB bacterium is bound *conjugated* to protein to enhance the immune response. The experimental testing is coordinated by Dr. Andreas Merkle, the laboratory manager. The ‘Immunochemistry’ section of the Immunology division uses physicochemical methods to characterise the conjugates and examine the molecular size of this vaccine component.

The ‘Viral Vaccines’ section of the Virology division is also involved in the testing of the combination vaccines, as there are viruses that cause poliomyelitis and hepatitis B. Dr. Constanze Göpfert tests the antigen content, and thus the efficacy, of these components of the combination vaccines. The antigenicity and purity of the hepatitis B antigens produced by genetic engineering from yeast cells are tested in a preliminary stage.

Benefit for marketing authorisation

The expertise derived from testing is important for the qualitative assessment of new vaccines. “My experience in testing enables me, during a marketing authorisation procedure, to determine where there may be potential problems,” says Dr. Pfeifer, who in future will focus exclusively on marketing authorisation. In 2015/16, Dr. Pfeifer and her team tested 593 batches experimentally – including 272 batches of hexavalent vaccines.

	NACHWEIS FÜR PROOF OF	TESTMETHODEN TEST METHODS	IMPFSTOFFKOMPONENTEN VACCINE COMPONENTS
Qualität Quality	Identität des Impfantigens Identity of vaccine antigen	Immunochemische Methoden Immunochemical methods	Tetanus, Diphtherie, Pertussis Haemophilus influenzae Typ B – HIB Hepatitis B, Poliomyelitis
	Konsistenter Herstellungs- prozess Consistent manufacturing process	Molekülgrößenverteilung Molecular size distribution Prüfung der Antigen-Reinheit – SDS/PAGE und Färbung Antigenic purity – SDS/PAGE** and staining Visuelle Prüfung, Bestimmung von pH-Wert, Aluminiumgehalt, Proteingehalt, Osmolalität Visual test, determination of pH value, aluminium content, protein content, osmolality	Haemophilus influenzae Typ B – HIB <i>Vorstufen Intermediate</i> Hepatitis B <i>Vorstufen Intermediate</i> Fertiger Impfstoff / Endprodukt Finished vaccine / End product
Wirksamkeit Potency	Wirksamkeit Potency	Quantitative Bestimmung von Gesamtpolysaccha- ridgehalt und Anteil von freiem Polysaccharid durch ELISA* und nasschemische Methode Quantitative determination of polysaccharide content and free polysaccharide by ELISA* and chemical test Quantitative Bestimmung des Impfantigens durch immunochemische Methoden ELISA* Quantitative determination of the vaccine antigen using immunochemical methods ELISA* Schutzversuche im Tier Testing of protection in animals Immunogenitätsbestimmungen im Tier – Serologie Determination of immunogenicity in animals – serology	Haemophilus influenzae Typ B – HIB Hepatitis B, Poliomyelitis Tetanus, Diphtherie Pertussis
Unbedenk- lichkeit Safety	Sicherheit Safety	Bestimmung des Endotoxingehalts Determination of endotoxin content Abwesenheit von Pertussistoxin Absence of pertussis toxin	Fertiger Impfstoff / Endprodukt Finished vaccine / End product Pertussis

* ELISA enzymgekoppelter Immunsorptions-test/antikörperbasierter Proteinassay Enzyme-linked immunosorbent assay/antibody-based protein assay

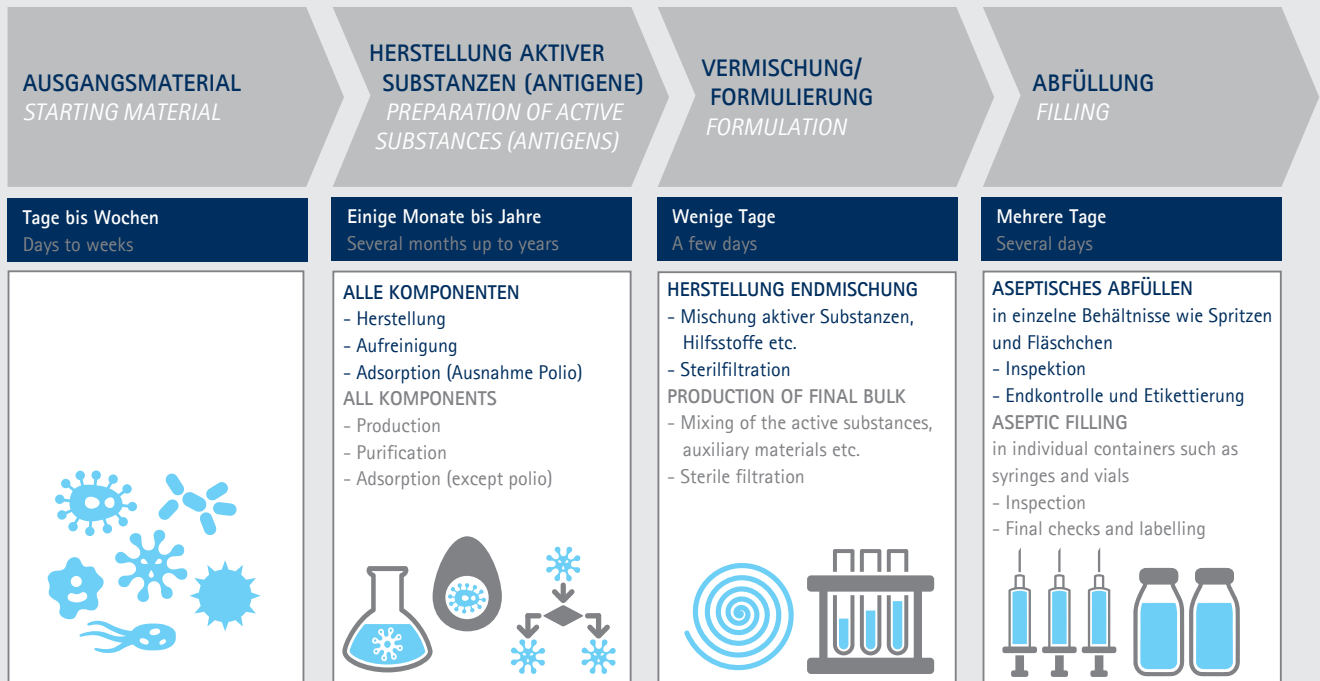
**SDS/PAGE Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis

Ausgewählte Aktivitäten Special Activities

- Dr. Volker Öppling, Vaccine Batch Release Guidelines, drafting group – EDQM
European Pharmacopoeia Expert Group 15 Sera and Vaccines – EDQM
Biological Standardisation Programme–Steering Committee – EDQM
- Dr. Walter Matheis, European Pharmacopoeia Expert Group 15 Sera and Vaccines – EDQM
- Dr. Hildegard Pfeifer, Working Group Electronic Batch Submission for OCABR – EDQM
Drafting Group DTP Recommendations – WHO

// HERSTELLUNG UND PRÜFUNG VON KOMBINATIONS-

MANUFACTURE AND TESTING OF COMBINATION VACCINES – UP TO SIX COMPONENTS



Pharmazeutische Industrie
Pharmaceutical industry

Paul-Ehrlich-Institut und
Europäische Arzneimittel-
agentur EMA
Regulation: Paul-Ehrlich-
Institut and European
Medicines Agency EMA

* 1. Freigabe Qualified
Person – pharmazeutische
Industrie

1. Release Qualified
Person – pharmaceutical
Industry

2. Staatliche Chargen-
freigabe PEI

2. Official Release PEI

** Offizielles medizinisches
Kontrolllabor
Official Medicines Control
Laboratory

TETANUS

Anzucht Tetanusbakterien
- Produktion Toxine
- Inaktivierung zu Toxoiden
Cultivation Tetanus bacteria
- Production of toxins
- Inactivation to toxoids

DIPHTHERIE

Anzucht Diphtheriebakterien
- Produktion Toxine
- Inaktivierung zu Toxoiden
Cultivation diphtheria bacteria
- Production of toxins
- Inactivation to toxoids

PERTUSSIS

Anzucht Keuchhustenbakterien
- Produktion Toxine
- Inaktivierung Toxoide
- Isolierung Oberflächenproteine
Cultivation whooping cough bacteria
- Production of toxins
- Inactivation to toxoids
- Isolation of surface proteins

POLIOMYELITIS

Vermehrung von drei Virustypen gegen
Kinderlähmung in Zellkultur
Multiplication of three polio virus
subtypes by cell culture

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B

Anzucht HIB-Bakterien
- Abspaltung Kapselpolysaccharide
- Konjugation an Proteinantigene
Cultivation Hib bacteria
- Cleavage of capsular polysaccharide
- Conjugation to protein antigens

HEPATITIS B

Gentechnische Herstellung der
Virenantigene in Hefe
Genetically engineered production of
virus antigens in yeast



IMPFSTOFFEN – BIS ZU SECHS KOMPONENTEN //



Die Herstellung ist langfristig geplant: Bis zu sechs Komponenten müssen die Unternehmen mit abgestimmter Haltbarkeit produzieren. Bis der Impfstoff fertig ist, dauert es zwei bis drei Jahre und es gibt Hunderte von Qualitätskontrollen im Verlauf der Herstellung. Kommt es zu Problemen bei der Produktion einer Komponente, gerät der gesamte Vorgang ins Stocken. Entspricht bei einer Charge ein Parameter nicht der geforderten Spezifikation, so müssen zum Teil mehr als 100.000 Dosen Impfstoff verworfen werden, die kurzfristig nicht nachproduziert werden können. Eine kurzfristige Anpassung der Produktion an eine erhöhte Nachfrage ist nicht möglich.

Manufacture is planned on a long-term basis: the companies must produce up to six components with a coordinated shelf life. It takes two to three years for the vaccine to be ready and there are hundreds of quality controls in the course of manufacture. If problems arise with the production of one component, the whole process comes to a halt. If one parameter in a batch does not meet the required specification, then in some cases more than 100,000 doses of vaccine must be discarded, and this shortfall cannot be made up at short notice. It is not possible to implement a short-term adjustment of production to meet the increased demand.



// TRANSPARENZ UND ALTERNATIVANGEBOTE BEI LIEFERENGPÄSSEN VON IMPFSTOFFEN //

TRANSPARENCY AND ALTERNATIVE PRODUCTS DURING VACCINE SUPPLY BOTTLENECKS

Die Verfügbarkeit von Impfstoffen ist wichtig, damit Impfungen von Säuglingen, Jugendlichen, Erwachsenen durchgeführt werden können.

Fehlen einzelne Impfstoffprodukte, ist es wichtig, Alternativen zu entwickeln und zu kommunizieren. Deshalb bietet das Paul-Ehrlich-Institut PEI seit Oktober 2015 auf seinen Internetseiten tagesaktuelle Listen der von den Herstellern gemeldeten Lieferengpässe von Impfstoffen an.

Lieferengpässe sind bedingt durch die komplexen und langwierigen Herstellungsprozesse – bei Kombinationsimpfstoffen bis zu drei Jahren. Auffällige Ergebnisse bei einer der zahlreichen Qualitätskontrollen oder Veränderungen können in den Herstellungsprozessen zu Verzögerungen der Produktion führen.

Welche Impfstoffe beim Hersteller nicht verfügbar sind, wie lange diese Impfstoffe voraussichtlich nicht ausgeliefert werden können und welche Alternativen es gibt, geht aus fünf Listen hervor:

- Standardimpfstoffe zur Grundimmunisierung für Säuglinge und Kleinkinder
- Standardimpfstoffe für Kinder, Jugendliche und Erwachsene
- Reise- und Indikationsimpfstoffe
- Influenzaimpfstoffe
- Impfstoffe – einzelne Packungsgrößen nicht verfügbar

The availability of vaccines is important to ensure that infants, adolescents, adults or travellers can be vaccinated. If there is a lack of individual vaccine products, it is important to develop alternatives and to communicate. For this reason, since October 2015 the Paul-Ehrlich-Institut PEI has been publishing lists of vaccine supply bottlenecks reported by manufacturers; these lists are updated on a daily basis. Supply bottlenecks are caused by the complex and lengthy manufacturing processes – up to three years in the case of combination vaccines. Unusual results in one of the many quality controls or in the event of changes may lead to production delays in the manufacturing processes. Five different lists provide information on which vaccines are unavailable from the manufacturer, the anticipated length of time for which this situation will continue, and what alternatives are available:

- Standard vaccines for the basic immunisation of infants and toddlers
- Standard vaccines for children, adolescents and adults
- Travel and indication vaccines
- Influenza vaccines
- Vaccines – individual pack sizes that are unavailable



„Es ist uns wichtig, Lieferengpässe bei Impfstoffen aktuell, transparent und übersichtlich zu kommunizieren. Auf unserer Website informieren wir zur Verfügbarkeit, zu möglichen Alternativen – und verlinken zu den Handlungsempfehlungen der Ständigen Impfkommission. “It is important to us to communicate bottlenecks in the supply of vaccines in a timely, transparent and clear manner. On our website, we provide information on availability and possible alternatives – and link to the recommendations of the Standing Committee on Vaccination.”

Dörte Ruhaltinger, stellvertretende Leiterin des Referats ‚Presse, Informationen‘
Deputy head of the 'Press and Information office'

Zur Recherche sind die Listen sortierbar nach den Namen der Impfstoffe, der Pharmazentralnummer PZN und dem Melde-datum. Auch ein Newsletter wird angeboten.

Ziel der Veröffentlichung war und ist es, die Transparenz zu erhöhen. Dass dieser Bedarf besteht, zeigt sich deutlich: In den ersten 14 Monaten gab es ein großes Medienecho, die Zugriffszahlen auf die Website sind hoch und es gibt vielfältige Nachfragen von Ärzten, Apotheken und Impfwilligen. Die Lieferengpässe werden im PEI mit Blick auf ihre Relevanz für die Impfstoffversorgung in Risikoklassen eingeteilt. Durch die Zusammenarbeit mit der am Robert Koch-Institut angesiedelten Ständigen Impfkommission STIKO ist es möglich, Handlungsempfehlungen anzubieten. So erhalten impfende Ärzte beispielsweise Hinweise, wie bei einer bereits begonnenen Impfserie vorgegangen werden kann oder auch, welche Alternativen verfügbar sind. Diese Informationen helfen dabei, trotz eventueller Lieferengpässe ein hohes Maß an Infektionsschutz für impfpräventable Erkrankungen zu erhalten.

Zur Weiterentwicklung besteht ein enger Dialog auch mit den Impfstoffherstellern, die sich auf Basis einer freiwilligen Verbindlichkeitserklärung dazu verpflichtet haben, alle Impfstofflieferengpässe zeitnah zu melden. Optimal wäre es, wenn kurze Listen mit wenigen Lieferengpässen bestehen, für die zumindest ein gleichwertiges Alternativprodukte benannt ist.

To make searching easier, the lists can be sorted by the name of the vaccines, the Central Pharmaceutical Number PZN and the notification date. A newsletter is also available.

The objective behind publishing this information was and is to increase transparency. It is clear that this need exists: in the first 14 months, there has been extensive media coverage, visitor numbers to the website have been high and there have been a wide range of enquiries from doctors, pharmacies and people wishing to be vaccinated.

The PEI divides the supply bottlenecks into risk categories according to their relevance for the supply of vaccines. Thanks to its cooperation with the Standing Committee on Vaccination STIKO, based at the Robert Koch-Institut, the PEI is able to offer recommendations for action. For example, vaccinating doctors are given information on how to proceed in the case of a series of vaccinations that has already commenced or on the alternatives that are available. This information helps to maintain a high level of infection protection against diseases that are preventable by vaccination, in spite of possible bottlenecks.

There is also a close dialogue with the vaccine manufacturers, who have voluntarily committed themselves to reporting all vaccine supply bottlenecks in a timely manner. In the optimum situation, there would be short lists of only a few bottlenecks, for each of which at least one equivalent alternative product was specified.



Einstufung der Lieferengpässe* in Risikoklassen

Classification of supply bottlenecks** in risk categories

RISIKOKLASSE 1 RISK CATEGORY 1	RISIKOKLASSE 2 RISK CATEGORY 2	RISIKOKLASSE 3 RISK CATEGORY 3
Ein Lieferengpass besteht für maximal vier Wochen und es besteht voraussichtlich kein Bedarf für ein oder mehrere Alternativprodukte. Oder Verknappung: Einzelne Verpackungsgrößen eines Produkts sind nicht lieferbar, aber eine oder mehrere andere Verpackungsgrößen desselben Produkts sind lieferbar und werden als Alternative in den Internetlisten ausgewiesen. A supply bottleneck will exist for a maximum of four weeks and it is not anticipated that there will be any need for one or more alternative products. Or shortage: individual packaging sizes of a product are unavailable, but one or more other packaging sizes of the same product are available and are indicated as an alternative on the Internet lists.	Alle Verpackungsgrößen eines Produktes sind nicht mehr lieferbar, sodass ein Versorgungsengpass mit dem Produkt entstehen kann. Innerhalb dieses Zeitraums wird eine ausreichende Menge mindestens eines Alternativimpfstoffs benötigt, der/die auch verfügbar ist/sind und in den Internetlisten als alternative Impfoption(en) angegeben ist/sind. None of the packaging sizes of a product are available, so that a supply bottleneck may arise for the product. Within this period, a sufficient quantity of at least one alternative vaccine will be required, which is available and is indicated on the Internet lists as an alternative vaccination option.	Ein voraussichtlicher Versorgungsengpass betrifft das Produkt und alle gleichwertigen alternativen Produkte, so dass kein alternativer Impfstoff zu Verfügung steht. Es wird eine Handlungsempfehlung der STIKO verlinkt, die erläutert, wie in diesem Fall vorgegangen werden kann. The product and all equivalent alternative products will be affected by an anticipated supply bottleneck, so that no alternative vaccine will be available. There is a link to a recommendation for action by STIKO, which explains how to proceed in this case. >> www.rki.de/impfstoffknappheit

* Ein Lieferengpass ist definiert als eine über voraussichtlich zwei Wochen hinausgehende Unterbrechung einer Auslieferung des Herstellers im üblichen Umfang oder eine unerwartete deutlich vermehrte Nachfrage, der vom Hersteller nicht angemessen nachgekommen werden kann.

** A supply bottleneck is defined as an interruption in deliveries by the manufacturer in the usual quantities, which is anticipated to last for more than two weeks, or an unexpected significant increase in demand which cannot be adequately met by the manufacturer.

// DEUTSCHLANDWEITE NARKOLEPSIE-STUDIE //

GERMAN NARCOLEPSY STUDY

Pandemrix und Narkolepsie: epidemiologische Studie untersucht möglichen Zusammenhang.

Bei der Influenzapandemie 2009/10 wurde in Europa zum Schutz der Bevölkerung vor allem der Impfstoff Pandemrix eingesetzt. Bereits im August 2010 wurden aus Schweden und Finnland erste Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen nach Impfung mit Pandemrix bekannt. Das Auftreten von Narkolepsie wurde zuvor noch nie mit einer Impfung assoziiert. Die Narkolepsie ist eine seltene Schlaf-Wach-Störung, die u.a. durch übermäßige Tagesschläfrigkeit, Einschlafattacken und plötzlichen, meist beidseitigen Tonusverlust der Muskulatur bei starken Emotionen wie Freude oder Ärger gekennzeichnet ist.

Bis Ende Oktober 2016 erhielt das PEI im Rahmen der Spontanerfassung 86 Narkolepsie-Verdachtsfallmeldungen aus Deutschland.

Aufgrund der Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Pandemriximpfung und Narkolepsie initiierten Mitarbeiter der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten des PEI in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin DGSM eine epidemiologische Studie. Das Ziel war es einerseits, Informationen zur Narkolepsieinzidenz – der jährlichen Anzahl von Narkolepsieneuerkrankungen in der Bevölkerung in Deutschland – zu gewinnen. Zudem sollten Risikofaktoren für Narkolepsie identifiziert und hierbei vor allem die Rolle von saisonalen und pandemischen Influenzainfektionen und -Impfungen untersucht werden. Die Studienergebnisse weisen bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen auf ein erhöhtes Risiko für Narkolepsie nach Impfung gegen die pandemische Influenza verglichen mit Nichtgeimpften hin. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten anderer europäischer Studien.

Unabhängig von den natürlicherweise auftretenden Fällen von Narkolepsie, die keinen Zusammenhang mit einer Impfung haben, waren dem Impfstoff Pandemrix pro 100.000 verimpften Dosen bei Kindern und Jugendlichen zwei bis sechs zusätzliche Fälle und bei Erwachsenen 0,6 bis ein zusätzlicher Fall von Narkolepsie zuzuschreiben. Der Impfstoff wird seit der Pandemie nicht mehr eingesetzt. Die Ursache für diese Impfkomplication, die spezifisch für diesen Impfstoff zu sein scheint, wird weiter erforscht.

Pandemrix and narcolepsy: epidemiological study investigates potential association.

During the influenza pandemic of 2009/10, the vaccine Pandemrix was used in Europe to protect the public. As early as August 2010, the first reports emerged in Sweden and Finland of cases of narcolepsy in children and adolescents who had been vaccinated with Pandemrix. Narcolepsy had previously never been associated with a vaccination. Narcolepsy is a rare sleep disorder which is characterised by, among other things, excessive daytime sleepiness, sleep attacks and sudden, mostly bilateral loss of muscle tone triggered by strong emotions such as joy or anger.

Given the indications of a possible link between Pandemrix vaccination and narcolepsy, members of the PEI's Safety of Medicinal Products and Medical Devices division, in cooperation with the German Sleep Society DGSM, launched an epidemiological study. The objective was firstly to obtain information on the incidence of narcolepsy – the annual number of new cases of narcolepsy in the German population. In addition, the study was designed to identify risk factors for narcolepsy and, in particular, to examine the role of seasonal and pandemic influenza infections and vaccinations. The results of the study indicate an increased risk of narcolepsy after vaccination against pandemic influenza in children and adolescents, but also in adults, compared to non-vaccinated persons. These findings are consistent with the results of other European studies.

By the end of October 2016, the PEI had received 86 spontaneous reports of suspected cases of narcolepsy in Germany.

Aside from the naturally occurring cases of narcolepsy which were not linked to vaccination, two to six additional cases of narcolepsy in children and adolescents and 0.6 to one additional case in adults per 100,000 doses administered could be ascribed to Pandemrix. The vaccine has not been used again since the pandemic. The cause of this post-vaccinal complication, which appears to be specific to this vaccine, is being researched further.

Literatur Literature

Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B (2015). *Incidence of Narcolepsy in Germany*. Sleep 38: 1619–1628. doi: 10.5665/sleep.5060.
 Oberle D, Pönisch C, Mayer G, Keller-Stanislawski B (2013): Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren von Narkolepsie in Deutschland. Somnologie 17: 39–48

>> www.pei.de/narkolepsie



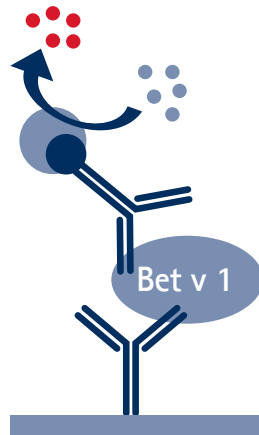
// TEST ZUR VERGLEICHENDEN MESSUNG DES HAUPTALLERGENS AUS BIRKENPOLLEN //

TEST DEVELOPED FOR COMPARATIVE MEASUREMENT OF MAJOR BIRCH POLLEN ALLERGEN

Keine andere Pflanze ist in Europa für eine stärkere Pollenbelastung verantwortlich als die Birke. Insbesondere in Nord- und Mitteleuropa stellt die Birkenpollenallergie ein großes Gesundheitsproblem dar.

Studien zufolge ist in Deutschland jeder Sechste gegen Allergene aus Birkenpollen sensibilisiert. Mit Hilfe der sogenannten Hyposensibilisierung werden die überschießenden Immunreaktionen der Allergiker behandelt. Dazu werden natürliche Allergenextrakte aus Pollen verwendet, die allergieauslösende Bestandteile in unterschiedlichen Anteilen enthalten. Die Allergenextrakte werden in steigender Dosis entweder unter die Haut gespritzt *subkutan* oder über Tropfen oder Schmelztabletten zugeführt. Eine Reihe von zugelassenen Allergenprodukten steht hierfür zur Verfügung. Obwohl es europäische Richtlinien zu Qualität und klinischer Entwicklung von Produkten für die Hyposensibilisierung gibt, ist bisher der direkte Vergleich von Allergenextrakten im Hinblick auf den Allergehalt und die biologische Aktivität nicht möglich. Dies liegt u.a. an unterschiedlichen analytischen Methoden der Hersteller und firmeneigenen Maßeinheiten für die biologische Aktivität des Allergenextraktes. Um diesen Vergleich in Zukunft für das Hauptallergen des Birkenpollens Bet v 1 zu ermöglichen, wurden in einem internationalen Ringversuch unter Federführung des Paul-Ehrlich-

No other plant in Europe is responsible for a higher pollen load than the birch. Birch pollen allergy is a major health problem, especially in Northern and Central Europe. According to studies, one in six people in Germany is sensitised to birch pollen allergens. The excessive immune responses of allergy sufferers can be treated with allergen immunotherapy, also known as desensitisation. This involves the administration of natural allergen extracts from pollen, which contain allergenic ingredients in various proportions. The allergen extracts are administered in increasing doses, either by injection under the skin *subcutaneously* or via drops or orally dissolving tablets. A variety of authorised allergen products are available for this purpose. Although there are European guidelines on the quality and clinical development of products for allergen immunotherapy, to date it has not been possible to carry out a direct comparison of allergen extracts with regard to their allergen content and biological activity. The reasons for this include the different analytical methods applied by manufacturers and the company-specific units of measurement used for the biological activity of the



Prinzip des ELISA-Tests zur Messung des Birkenpollen-hauptallergens Bet v 1. Über die Bindung an zwei Antikörper und eine nachfolgende Farbreaktion lässt sich die Menge an Bet v 1 bestimmen.

Principle of the ELISA test for measuring the major birch pollen allergen Bet v 1. The quantity of Bet v 1 can be determined via the binding to two antibodies and a subsequent colour reaction.

Instituts in 13 Laboratorien zwei Testverfahren *enzymgekoppelte Immunadsorptionstests* ELISA zur Quantifizierung des Hauptallergens des Birkenpollens Bet v 1 in Allergenprodukten überprüft. Einer der Tests wird ein Etablierungsverfahren als Arzneibuchmethode durchlaufen, sodass es in absehbarer Zeit möglich werden wird, den Allergehalt von Allergenprodukten aus Birkenpollen zwischen verschiedenen Herstellern direkt zu vergleichen.

allergen extract. In order to make such a comparison possible in future for the major birch pollen allergen (Bet v 1), two test methods *enzyme-linked immunosorbent assays* ELISA for quantifying Bet v 1 in allergen products were evaluated in an international ring trial involving 13 laboratories, under the direction of the Paul-Ehrlich-Institut. One of the tests will undergo a procedure to establish it as official method of the European Pharmacopoeia, so that in the foreseeable future it will be possible to directly compare the allergen content of allergen products made from birch pollen by different manufacturers.



„Die Entwicklung und internationale Validierung dieser Testmethoden ist uns ein großes Anliegen, denn so lassen sich die Allergenmengen in den Produkten direkt vergleichen. Zudem könnte es in Zukunft Patienten den Wechsel zwischen Allergenprodukten verschiedener Hersteller erleichtern.“

“The development and international validation of these test methods is very important to us, as it will allow us to directly compare the allergen quantities in the products. It could in future make it easier for patients to switch between allergen products from different manufacturers.”

Prof. Stefan Vieths, Leiter der Abteilung Allergologie und Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Head of the Allergy division and Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut

// VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG ZUR METHODENENTWICKLUNG //

FROM BASIC RESEARCH TO THE DEVELOPMENT OF TEST METHODS



Dr. Andreas Reuter, Abteilung Allergologie

Ersatz von Tierversuchen, messtechnische Prüfung statt Tests auf Basis biologischer Materialien – die Massenspektrometrie hat das Potenzial, die Prüfung biomedizinischer Arzneimittel auf ein neues Niveau zu heben. Die Proteomics-Plattform des PEI mit zwei hochauflösenden und einem niedrigauflösenden Massenspektrometer ermöglicht die genaue Charakterisierung von Proteinen. Diese sind Wirkstoffe in vielen biomedizinischen Arzneimitteln wie Antigenen in Impfstoffen, Test- und Therapieallergenen, Blutprodukten, monoklonale Antikörper und Arzneimittel für neuartige Therapien.

Fingerabdruck eines Arzneimittels

Die hochauflösenden Geräte machen es möglich, ein genaues Profil aller Proteine zu erstellen, die in einem Arzneimittel enthalten sind. Aus der Vielzahl von Informationen gilt es, die typischen Merkmale auszuwählen, über die das Arzneimittel schnell und sicher erkannt und charakterisiert werden kann. Daraus ergeben sich Parameter für die Arzneimittelprüfung, für deren Messung ein niedrigauflösendes Gerät ausreicht. Anhand von Allergenen aus Birkenpollen wies Reuter gemeinsam mit der Doktorandin Jelena Spiric nach, dass ein solches Verfahren prinzipiell funktioniert. Im nächsten Schritt muss es sich an konkreten Arzneimitteln im Vergleich zu etablierten Methoden wie dem antikörperbasierten ELISA-Test bewähren. „Das Attraktive an dieser Methode ist: Sie spart Kosten, Zeit und führt die Prüfung verschiedenster biomedizinischer Arzneimittel in einer Plattform zusammen“, so Reuter. Beim 15. Internationalen Paul-Ehrlich-Seminar IPES 2017 wird der Einsatz der Methode für die Prüfung von Allergenprodukten diskutiert.

Dr. Andreas Reuter entwickelt die Proteomics-Plattform konsequent für die Praxis weiter. Das eröffnet Perspektiven für die messtechnische Prüfung biomedizinischer Arzneimittel.

Dr. Andreas Reuter is continuously developing the proteomics platform for practical applications. This opens up possibilities for the metrological testing of biological medicinal products.

The replacement of animal testing, metrological testing instead of tests based on biological materials – mass spectrometry has the potential to raise the testing of biological medicinal products to a new level. The PEI's proteomics platform, which has two high-resolution and one low-resolution mass spectrometers, makes the accurate characterisation of proteins possible. These are active substances in a large number of biological medicinal products, such as antigens in vaccines, allergens for detecting and treating allergies, blood products, monoclonal antibodies and advanced therapy medicinal products.

The fingerprint of a medicinal product

The high-resolution devices make it possible to establish an accurate profile of all the proteins contained in a medicinal product. From the multitude of information it is a question of selecting the typical features by which the medicinal product can be recognised and characterised quickly and securely. This produces parameters for medicinal product testing, for the measurement of which a low-resolution device is sufficient. Using allergens from birch pollen, Dr. Reuter, together with doctoral student Jelena Spiric, demonstrated that this type of procedure can work in principle. In the next step, the method will have to prove itself on specific medicinal products in comparison to established methods, such as the antibody-based ELISA test. „The attractive thing about this method is that it saves time and money, and brings together the testing of a wide variety of biological medicinal products on a single platform,“ says Reuter. The use of this method for testing allergen products will be discussed at the 15th International Paul-Ehrlich-Seminar IPES 2017.

Ausgewählte Aktivitäten Special Activities

- Vac2Vac – Innovative Medicines Initiative IMI2
- Entwicklung einer in-vitro-Methodik zum Ersatz des gesetzlich geforderten Tierversuches zur Prüfung von Rindertuberkulin – BMBF

// VAC2VAC – CHARGENPRÜFUNG VON IMPFSTOFFEN IM FOKUS //

VAC2VAC – FOCUS ON THE BATCH TESTING OF VACCINES



VAC2VAC im PEI: PD Dr. Isabelle Bekerédjian-Ding, Dr. Thomas Schulenburg, Dr. Olga Tichá, Dr. Andreas Reuter, Dr. Elisabeth Balks
Nicht auf dem Foto Not in the photo: Dr. Michael Mühlebach

VAC2VAC ist ein öffentlich-privates Konsortium mit 20 Partnern aus der pharmazeutischen Industrie für Tier- und Humanimpfstoffe sowie akademischen und regulatorischen Institutionen. Ziel von VAC2VAC ist es, eine Plattform zur Entwicklung, Validierung und regulatorischen Bewertung tierversuchsfreier Testsysteme zur Impfstoffprüfung zu schaffen. Das PEI engagiert sich in dem Projekt, um die Testung von Diphtherie-, Pertussis-, Tetanus- und Leptospiraimpfstoffen zu verbessern. Wissenschaftler aus den Abteilungen Mikrobiologie, Veterinärmedizin und Allergologie verfolgen dabei zwei Ansätze: Zum einen werden Proteine von Tetanus- und Leptospiroseimpfstoffen für Hunde mittels Massenspektrometrie analysiert und mit Ergebnissen aus Tierversuchen verglichen, um diese perspektivisch zu ersetzen. Bei dem anderen – zellbasierten – Ansatz wird der zu testende Impfstoff mit B-Lymphozyten in Kontakt gebracht. Diese sind wichtiger Bestandteil des Immunsystems, denn sie bilden Antikörper zur Abwehr von Erregern. Die Forscher untersuchen, ob spezifische Antikörper gebildet werden und sich dies zuverlässig quantifizieren lässt. Das würde ermöglichen, die Wirksamkeit der Impfstoffe im Labortest zu bestimmen und Tierversuche in der Chargenprüfung von Diphtherie-, Pertussis- und Tetanusimpfstoffen zu ersetzen. Darüber hinaus beteiligen sich PEI-Experten an der Weiterentwicklung von Leitlinien zur Validierung und Implementierung neu entwickelter Methoden. VAC2VAC hat eine Laufzeit von fünf Jahren und wird von der *Innovative Medicines Initiative* IMI2 finanziert – einer gemeinsamen Initiative der Europäischen Union und des Europäischen Dachverbands der Arzneimittelunternehmen und -verbände.

Innovative Tests für die Qualitätskontrolle von Human- und Tierimpfstoffen – das ist Forschungsthema des Projekts VAC2VAC, das im März 2016 an den Start ging.

Innovative tests for the quality control of human and animal vaccines – this is the research theme of the VAC2VAC project that was launched in March 2016.

VAC2VAC is a public-private consortium with 20 partners from the animal and human vaccine pharmaceutical industry as well as academic and regulatory institutions. The goal of VAC2VAC is to create a platform for the development, validation and regulatory assessment of non-animal methods for the testing of vaccines. The PEI is involved in the project to improve the testing of diphtheria, pertussis, tetanus and leptospira vaccines. In this connection, scientists from the Microbiology, Veterinary Medicine and Allergology divisions are pursuing two approaches: firstly, proteins of tetanus and canine leptospirosis vaccines are analysed using mass spectrometry and compared with results from animal testing, with the ultimate aim being to replace these animal experiments. In the second, cell-based approach, the vaccine to be tested is brought into contact with B lymphocytes. These are important components of the immune system, because they form antibodies to defend against pathogens. The researchers are investigating whether specific antibodies are formed and whether this process can be reliably quantified. This would make it possible to determine the efficacy of the vaccines in a laboratory test and thus replace animal experiments in the batch testing of diphtheria, pertussis and tetanus vaccines. In addition, PEI experts are involved in the development of guidelines for the validation and implementation of newly developed methods.

VAC2VAC will run for five years and is funded by the Innovative Medicines Initiative IMI2, a joint initiative by the European Union and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.

>> www.euvaccine.eu/portfolio/project-index/vac2vac



// ERFOLGREICHE AKTIVITÄTEN FÜR DEN ERSATZ VON TIERVERSUCHEN //

SUCCESSFUL ACTIVITIES FOR THE REPLACEMENT OF ANIMAL TESTING

2016 brachte große Erfolge bei der Entwicklung von Ersatzmethoden für Tierversuche: Wissenschaftlerinnen des PEI gewannen zwei Preise und starteten erfolgreich einen Ringversuch.

So haben Forscherinnen des Paul-Ehrlich-Instituts im September 2016 in Bonn den Ursula M. Händel-Tierschutzpreis für die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Testung von Botulinum-Neurotoxinen erhalten. Der mit 100.000 Euro dotierte Preis ging an Dr. Beate Krämer, Dr. Birgit Kegel, Dr. Heike Behrendorf-Nicol, Ursula Bonifas, Jolanta Klimek und Emina Wild von der Abteilung Veterinärmedizin. Die von Bakterien produzierten Botulinum-Neurotoxine führen bei Mensch und Tier zu Muskellähmungen. Diese Neurotoxine dienen als Medikamente zur Behandlung vielfältiger neurologischer Erkrankungen und werden zudem in der ästhetischen Medizin eingesetzt. Vor ihrem Einsatz müssen die Wirkstoffe standardmäßig an Mäusen getestet werden. Das neue, vom Paul-Ehrlich-Institut entwickelte Verfahren könnte in Zukunft eine In-vitro-Testung ohne Tierversuch ermöglichen. Über 600.000 Tiere könnten so jedes Jahr eingespart werden.

Zudem ging der hessische Tierschutz-Forschungspreis 2016 an Christina Spohr, die im Rahmen ihrer BMBF-geförderten Promotion am Paul-Ehrlich-Institut ein Verfahren entwickelt hat, mit dem der gesetzlich vorgeschriebene Tierversuch zur

The winning of two awards and the successful start of a collaborative ring trial mean that 2016 was one of the PEI's most successful ever years in terms of its activities for the replacement of animal testing.

Firstly, in September 2016, researchers at the Paul-Ehrlich-Institut received the Ursula M. Händel Animal Welfare Prize for developing a new method for the testing of botulinum neurotoxins. The prize, which is worth 100,000 euros, went to Dr Beate Krämer, Dr Birgit Kegel, Dr Heike Behrendorf-Nicol, Ursula Bonifas, Jolanta Klimek and Emina Wild of the Veterinary Medicine division.

Botulinum neurotoxins, which are produced by bacteria, lead to muscle paralysis in humans and animals. These neurotoxins serve as medicines for the treatment of various neurological disorders and are also used in cosmetic procedures. As a standard requirement, these active ingredients must be tested on mice before they can be used. The new method developed by the Paul-Ehrlich-Institut could in future make in vitro testing possible without the use of animals. In this way, more than 600,000 animals could be saved every year.

Wirksamkeitsprüfung von Tuberkulinen mit weniger Tieren und geringerer Tierbelastung auskommen könnte. Bevor ein etablierter Tierversuch tatsächlich durch Alternativmethoden ersetzt werden kann, braucht es einen langen Atem, muss doch nachgewiesen werden, dass das neue Verfahren in Laboren weltweit zuverlässig funktioniert. Eine solche Hürde wird derzeit genommen: Eine vom Paul-Ehrlich-Institut entwickelte In-vitro-Methode für die Sicherheitstestung von Tetanusimpfstoffen, die 2010 ebenfalls einen Tierschutzforschungspreis gewonnen hatte, startete im Februar 2016 in eine wichtige Phase auf dem Weg, dauerhaft Tierversuche für diese Impfstoffprüfung überflüssig zu machen: Das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln EDQM verschickte Materialien an Kontrolllabore und Impfstoffhersteller in insgesamt 14 Ländern, um diese In-vitro-Methode in einem europäischen Ringversuch zu überprüfen. Nach erfolgreichem Ringversuch könnte der Test in das Europäische Arzneibuch aufgenommen werden und den bisher gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuch ersetzen.

In addition, the Hesse Animal Protection Research Award 2016 went to Dr Christina Spohr, who as part of her PhD at the Paul-Ehrlich-Institut, developed a method that would allow the legally required animal testing of the potency of tuberculins to be performed with fewer animals and with less distress for the animals. Dr Spohr's PhD was funded by the Federal Ministry of Education and Research.

A lengthy process must be undergone before an established animal experiment can actually be replaced by alternative methods, as it must be demonstrated that the new procedure is working reliably in laboratories worldwide. One such obstacle is currently being overcome: in February 2016, an in vitro method developed by the Paul-Ehrlich-Institut for the safety testing of tetanus vaccines, which also won the Animal Protection Research Award in 2010, entered an important stage on the way to permanently making animal experiments superfluous for this vaccine testing: the European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) sent materials to control laboratories and vaccine manufacturers in a total of 14 countries, for the purpose of evaluating this in vitro method in a European collaborative ring trial. If the collaborative trial is successful, the test could be included in the European Pharmacopoeia and replace the hitherto legally prescribed animal experiment.



Die Forschungsgruppe: (von links) Jolanta Klimek, Emina Wild, Ursula Bonifas, Dr. Birgit Kegel, Dr. Beate Krämer, Dr. Heike Behrendorf-Nicol

The research group: (from the left) Jolanta Klimek, Emina Wild, Ursula Bonifas, Dr Birgit Kegel, Dr Beate Krämer, Dr Heike Behrendorf-Nicol

// 1000. VERFAHREN KOORDINIERT – HARMONISIERUNGSVERFAHREN KLINISCHER PRÜFUNGEN //

1000TH PROCEDURE CO-ORDINATED – HARMONISATION PROCEDURE FOR CLINICAL TRIALS

Im November 2016 war es so weit: Der 1000. Antrag auf Bewertung eines Genehmigungsantrags für eine klinische Prüfung in mehreren europäischen Ländern ging im Paul-Ehrlich-Institut ein.

Die Entwicklung neuer Arzneimittel ist langwierig. Nach der Herstellung nach GMP *Good Manufacturing Practice* und der präklinischen Entwicklungsphase werden Wirksamkeit und Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel in einer Reihe klinischer Prüfungen getestet. In jedem Staat des Europäischen Wirtschaftsraums EWR, in dem eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll, bedarf es einer nationalen Genehmigung. Früher erfolgte in jedem Land gesondert das gesamte Prozedere der Validierung, Bewertung, Mängelbehebung und Genehmigung/Ablehnung solcher Studien.

Um eine europäische Lösung zu schaffen, wurde unter Federführung von Experten des PEI in der *Clinical Trials Facilitation Group*, einer Arbeitsgruppe der *Heads of Medicines Agencies* HMA, ein freiwilliges Harmonisierungsverfahren *Voluntary Harmonisation Procedure* VHP entwickelt. Es erlaubt, mit einem einzigen Antrag ein Genehmigungsverfahren in den vom Antragsteller ausgewählten europäischen Ländern zu starten, in denen die jeweilige multinationale klinische Prüfung erfolgen soll. Das Verfahren steht seit 2009 zur Verfügung und hat sich inzwischen etabliert: Rund 20 Prozent aller Anträge auf klinische Arzneimittelprüfungen, die in mehreren europäischen Ländern durchgeführt werden sollen, werden bereits über das VHP-Verfahren eingereicht. Durch die Harmonisierung wurde die Zeitspanne der Behörden bis zur Genehmigung einer multinationalen klinischen Prüfung in allen beteiligten EU-Staaten auf in der Regel 60 Tage gesenkt.

In November 2016, the Paul-Ehrlich-Institut received the 1000th application for evaluation of the approval of a clinical trial in more than one European country.

Developing new medicinal products is a lengthy process. After manufacture in accordance with *Good Manufacturing Practice* GMP and the preclinical development phase, the efficacy and safety of new medicinal products are tested in a series of clinical trials. A national approval is required in every country in the European Economic Area EEA in which a clinical trial is to be conducted. Previously, the entire procedure for the validation, assessment, request for information and approval/rejection of these studies was carried out separately in each country.

In order to create a European solution, a *Voluntary Harmonisation Procedure* VHP was developed under the direction of PEI experts in the Clinical Trials Facilitation Group, a working party of the Heads of Medicines Agencies HMA. It makes it possible with a single application to initiate an approval procedure in the European countries in which the multinational clinical trial is to take place; these countries are selected by the applicant. The procedure has been available since 2009 and is now well established: around 20 percent of all applications for clinical trials of medicinal products which are to be conducted in more than one European country are already submitted using the VHP. This harmonisation has reduced the period required for the authorities to approve a multinational clinical trial in all participating EU countries to an average of 60 days.



„Ich freue mich, dass das freiwillige Harmonisierungsverfahren inzwischen weltweit von Antragstellern so gut angenommen wird und dadurch die Zeit bis zur Genehmigung solcher multinationalen Studien verkürzt werden konnte.“

“I'm delighted that the Voluntary Harmonisation Procedure has been so well received by applicants worldwide, thus enabling the time required for the approval of these multinational studies to be reduced.”

Dr. Hartmut Krafft, Leiter des Referats ‚Klinische Prüfungen‘
Head of the 'Clinical Trials unit'

// GUTACHTEN ZUR BEDENKLICHKEIT VON FRISCHZELLEN //

EXPERT OPINIONS ON THE POTENTIAL DANGERS OF LIVE-CELL THERAPIES

Zwei Gutachten haben die Bedenklichkeit von Frischzellen und xenogenen Organextrakten als Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen festgestellt.

Frischzellzubereitungen und xenogene Organextrakte werden aus Organen von Tieren gewonnen und als Arzneimittel verwendet. Lebende Frischzellen unterstehen dabei der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts PEI, für Organextrakte ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM zuständig. Frischzellen werden aus Organen von Schafsföten oder Jungtieren gewonnen. Der behandelnde Arzt stellt unmittelbar nach der Gewinnung eine Zellsuspension her und appliziert das Zellpräparat dem Patienten innerhalb einer Stunde nach Herstellung intramuskulär. Xenogene Organextrakte, die keine intakten Zellen mehr enthalten, stammen ebenfalls von tierischen Organen, zumeist von Rindern, Schweinen und Schafen. Nach Kenntnis von BfArM und PEI wurden Frischzellen und xenogene Organextrakte als Präparate zur Injektion von Ärzten in Kliniken, Praxen und privaten Einrichtungen eingesetzt.

Seit Jahrzehnten umstritten

Die Anwendung von Frischzellen und Zellzubereitungen ist wegen nicht belegter Wirksamkeit sowie immunologischer und infektionsbedingter Risiken für die Patienten seit Jahrzehnten in der medizinischen Praxis umstritten. In den meisten europäischen und außereuropäischen Staaten ist ihre Anwendung verboten. Im Jahr 2014 wurde das PEI über schwere Nebenwirkungen nach erfolgter Frischzelltherapie informiert: In einer Therapieeinrichtung infizierten sich Patienten über die tierischen Zellen mit Q-Fieber. Weitere Erkrankungsfälle wurden in den USA bei Personen registriert, die zuvor in Deutschland behandelt worden waren. Q-Fieber ist eine hochansteckende, durch Bakterien ausgelöste Erkrankung, die einen schwerwiegenden Verlauf nehmen kann.

PEI und BfArM kommen in den Gutachten zu der Auffassung, dass die Injektion von Frischzellen und xenogenen Organextrakten, die keine Zulassung als Arzneimittel besitzen, ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen – der Nutzen ist nicht erwiesen, die möglichen schädlichen Wirkungen überwiegen deutlich. Diese Arzneimittel sind deshalb im Sinne des Arzneimittelgesetzes als bedenklich einzustufen.

Eine laienverständliche Kurzfassung sowie die beiden ausführlichen Gutachten sind auf den Seiten des PEI abrufbar.

Two expert opinions have identified potential dangers in the use of live cells and xenogeneic organ extracts in humans. Live-cell preparations and xenogeneic organ extracts obtained from the organs of animals are used as medicinal products. Live cells are the responsibility of the Paul-Ehrlich-Institut PEI, while the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM is responsible for organ extracts. Live cells are obtained from the organs of sheep fetuses or young animals. Immediately after extraction, the attending physician prepares a cell suspension and administers the cell preparation to the patient intramuscularly within an hour of its manufacture. Xenogeneic organ extracts which do not contain intact cells are also derived from animal organs, usually from cattle, pigs and sheep. The BfArM and the PEI are aware that live cells and xenogeneic organ extracts were used as preparations for injection by doctors in hospitals, medical facilities and private institutions.

Controversial issue for several decades

The use of live cells and cell preparations has been a controversial issue in medical practice for several decades on account of unproved efficacy and immunological and infection-related risks to the patient. Their use is prohibited in most European and non-European countries. In 2014, the PEI was informed of severe adverse reactions after the administration of live cell therapy: patients who had been treated with live cells in a therapy facility became infected with Q fever, and further cases of illness were recorded in the US in people who had been treated in Germany. Q fever is a highly contagious disease caused by bacteria and can have serious consequences.

In two expert opinions, the PEI and the BfArM express their view that injections of live cells and xenogeneic organ extracts, which have not been granted marketing authorisation as medicinal products, have a negative risk-benefit ratio – as the benefits have not been proven, they are clearly outweighed by the potential harmful effects. These medicinal products should therefore be regarded as unsafe in accordance with the Medicinal Products Act.

The detailed expert opinions, as well as a summary for laypersons are available on the PEI website.

// MEHR BETEILIGUNG DER PATIENTENVERTRETER //

MORE INVOLVEMENT OF PATIENT REPRESENTATIVES

Den Dialog mit Patientenvertretern zu intensivieren, ist erklärtes Ziel der beiden Bundesinstitute BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – und dem Paul-Ehrlich-Institut PEI.

Mehr als bisher wollen PEI und BfArM die Interessenvereinigungen dabei unterstützen, patientenrelevante Aspekte bei der Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln insbesondere auf europäischer Ebene einzubringen. Um die Möglichkeiten hierfür auszuloten, trafen sich im August 2015 Mitarbeiter des BfArM und des PEI mit Patientenvertretern. An dem Treffen im BfArM in Bonn nahmen u.a. Organisationen teil, die auf Bundesebene maßgeblich die Interessen von Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen vertreten.

Warum ist eine Beteiligung der Patientenvertretenden gerade in europäischen Gremien so wichtig? Hier wird die Nutzen-Risiko-Bewertung im Hinblick auf die Zulassung von Arzneimitteln vorgenommen, für die eine bedeutende therapeutische, wissenschaftliche oder technische Innovation nachgewiesen werden kann. Solche Arzneimittel werden inzwischen in einem zentralisierten Verfahren für Europa zugelassen. BfArM und PEI nehmen zusammen mit Experten der anderen europäischen Arzneimittelbehörden die wissenschaftlichen Aufgaben in allen maßgeblichen Ausschüssen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA wahr. Hier wünschen sich die beiden Bundesinstitute eine entsprechende Beteiligung der Vertretenden.

Intensifying the dialogue with patient representatives is a stated goal of the two federal institutes BfArM – Federal Institute for Drugs and Medical Devices – and the Paul-Ehrlich-Institut PEI.

More than ever before, the PEI and the BfArM want to assist the various interest groups to contribute patient-relevant aspects to the benefit/risk evaluation of medicinal products, in particular at the European level. In August 2015, staff members of the BfArM and the PEI met with patient representatives to examine the possibilities for this. This meeting, which was held at the BfArM in Bonn, was attended by organisations that represent the interests of patients at federal level and by self-help groups for chronically ill and disabled people. Why is it so important for patient representatives to be involved in European bodies? It is here that the benefit/risk assessment is undertaken for the marketing authorisation of medicinal products for which a significant therapeutic, scientific or technical innovation can be demonstrated. These medicinal products are now authorised for the whole of Europe in a centralised procedure. The BfArM and the PEI, together with experts from the other European medicines agencies, are responsible for the scientific tasks in all the relevant committees of the European Medicines Agency EMA. The two federal institutes would like to see a corresponding involvement by patient representatives in this area.



„Es ist uns ein Anliegen, die Patientenbeteiligung auszubauen. Die individuellen Erfahrungen von Patienten stellen für die Arzneimittelbehörden wichtige Zusatzinformationen dar. Diese Erfahrungen möchten wir bei der Arzneimittelbewertung nutzen.“

“We are committed to expanding patient involvement. The individual experiences of patients represent important additional information for the medicines agencies. We would like to use these experiences in the evaluation of medicinal products.”

Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts
President of the Paul-Ehrlich-Institut

// ANWENDUNGSBEOBACHTUNGEN VON ARZNEIMITTELN ÖFFENTLICH ZUGÄNGLICH //

NON-INTERVENTIONAL STUDIES OF MEDICINAL PRODUCTS MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

Datenbank informiert Fachkreise und Öffentlichkeit über angezeigte Anwendungsbeobachtungen.

Die Bezeichnung Anwendungsbeobachtung steht für sich: Ein bereits zugelassenes oder genehmigtes Arzneimittel kann entweder in einer Phase-IV-Studie weiter klinisch geprüft oder während der Anwendung, in der ärztlichen Praxis, beobachtet werden. Diese sogenannten Anwendungsbeobachtungen AWB sind dazu bestimmt, Erkenntnisse bei der Anwendung eines Arzneimittels zu sammeln. AWB werden meist von pharmazeutischen Unternehmen oder auch von unabhängigen universitären Forschungsgruppen durchgeführt. Für die Durchführenden besteht die gesetzlich festgelegte Pflicht, neben der Anzeige bei der zuständigen Bundesoberbehörde Unterlagen wie den Beobachtungsplan und nach AWB-Ende den Abschlussbericht elektronisch zu übermitteln. Die Bundesoberbehörden haben wiederum die Aufgabe, die ihr übermittelten Anzeigen und Abschlussberichte zu den angezeigten AWB zu veröffentlichen.

Seit 2015 bietet das Paul-Ehrlich-Institut PEI elektronische Formulare für diese Anzeige an und veröffentlicht die angezeigten AWB aus seinem Zuständigkeitsbereich. Dazu wurde die AWB-Datenbank in den Webauftritt des PEI integriert. Dort sind Anzeigen, Beobachtungspläne und Abschlussberichte der AWB zu Impfstoffen und anderen biomedizinischen Arzneimitteln verfügbar. Die jeweiligen Informationen sind über eine Suche recherchierbar und werden regelmäßig aktualisiert.

Die Datenbank dient der Information der Fachkreise und der Öffentlichkeit. Sie ist wichtig, um schnell und unbürokratisch über AWB zu informieren. Mit ihr werden die Transparenzregelungen des § 67 Absatz 6 des Arzneimittelgesetzes umgesetzt. Die Verantwortung für Inhalt und Methodik der AWB liegt beim Durchführenden.



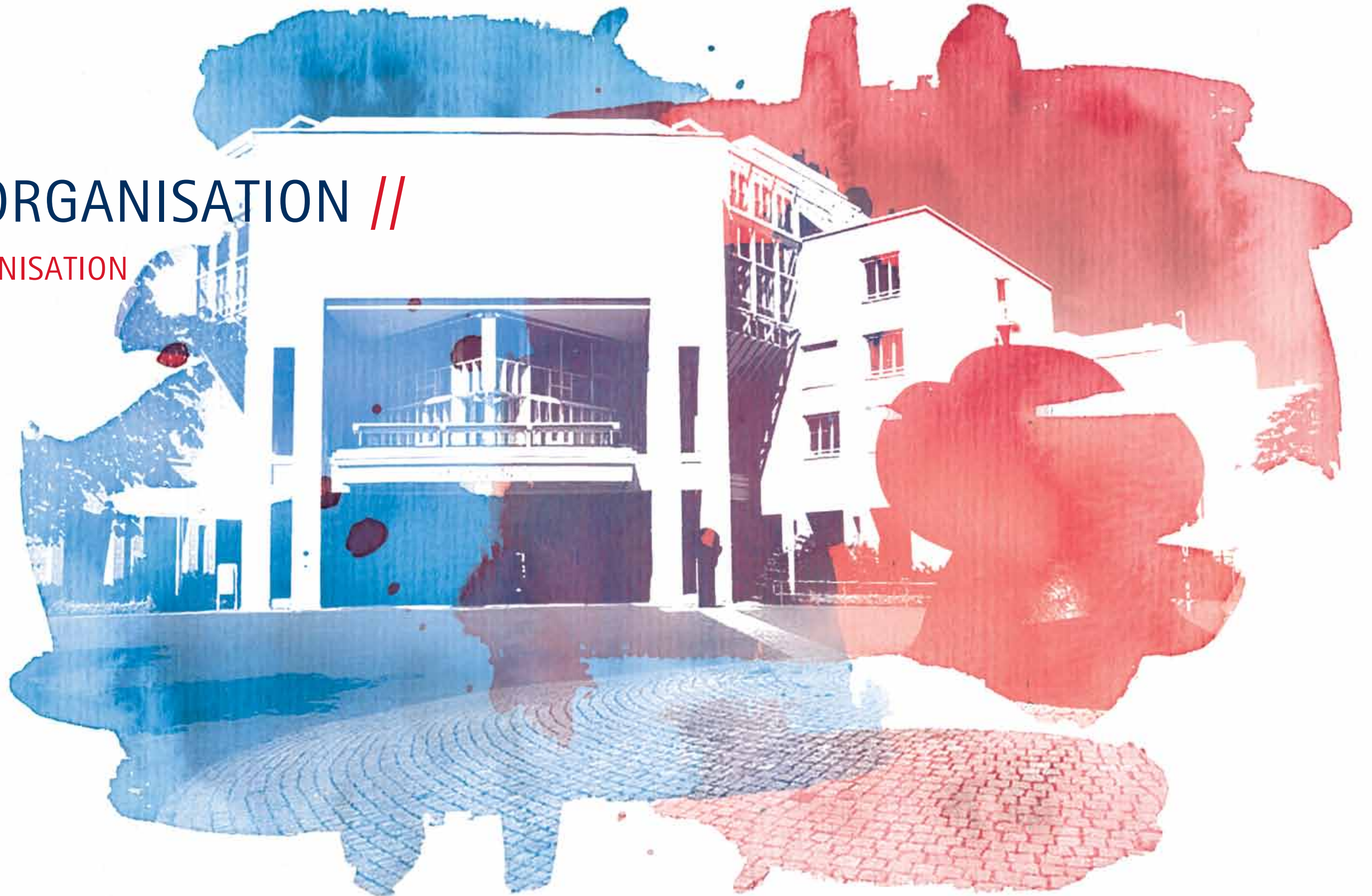
Database provides information about observational studies to healthcare professionals and to the general public.

A medicinal product that has already been authorised or approved can then be subject either to further clinical testing in a phase IV trial or to an observational study during its application in medical practice in a non-interventional study. These non-interventional studies NIS are designed to collect the findings that have been obtained from the application of a medicinal product. NIS are usually carried out by pharmaceutical companies or by independent university research groups. In addition to the notification, those carrying out the study are legally obliged to electronically submit certain documents to the competent higher federal authority, such as the observation plan and, at the end of the NIS, the final report. The higher federal authorities are in turn responsible for publishing the submitted notifications and final reports concerning the NIS in question.

Since 2015, the Paul-Ehrlich-Institut PEI has been providing electronic forms for this notification and has been publishing the notified non-interventional studies in its area of responsibility. For this purpose, the NIS database was integrated within the PEI's website. It contains notifications, observation plans and final reports of the NIS on vaccines and other biological medicinal products. The relevant information is regularly updated and can be retrieved via a search function. The purpose of the database is to provide information both to healthcare professionals and to the general public. It implements the transparency requirements of Section 67(6) of the Medicinal Products Act and is an important means of supplying information about NIS in a quick and non-bureaucratic manner. Those carrying out the studies are responsible for the content and methodology of the NIS.

// ORGANISATION //

ORGANISATION



// PEI-GESAMTKONZEPT: NEUBAU IM RHEIN-MAIN-GEBIET //

THE PEI OVERALL CONCEPT: A NEW BUILDING IN THE RHINE-MAIN REGION

Das Paul-Ehrlich-Institut bekommt ein neues Gebäude und behält seinen Standort im Rhein-Main-Gebiet.

Technische Gebäude haben eine Lebenszeit – die des Paul-Ehrlich-Instituts PEI läuft in etwa acht Jahren ab. Die Technik ist nicht auf aktuellem Stand, die Energieeffizienz entspricht nicht mehr den heutigen Anforderungen und die räumliche Aufteilung passt nicht zu den veränderten Arbeitsstrukturen. Ein Planungsbüro erstellte drei Szenarien: Sanierung im Bestand, Rückbau und Modernisierung der bestehenden Gebäude oder einen Neubau an einem anderen Standort. Die Entscheidung fiel für den Neubau. Das hat viele Vorteile: Das Gebäude kann von Anfang an energieeffizient, nachhaltig und konzeptionell angelegt werden. Zudem beeinträchtigt der Bau an einem anderen Standort nicht den laufenden Betrieb, denn sieben Jahre Bauzeit sind geplant.

Die Kosten sind mit 400-500 Millionen Euro veranschlagt, rund 60.000 m² Bauland werden benötigt. Sobald die Entscheidung für einen Bauplatz gefallen und die Finanzierung gesichert ist, kann die praktische Umsetzung beginnen. Je schneller, desto besser – denn die Kosten für den aufwendigen Unterhalt und die Renovierung des alten Gebäudes sind, beim Neubau angelegt, eine Investition für die Zukunft.

The Paul-Ehrlich-Institut is acquiring a new building and is staying in the Rhine-Main region.

Technical buildings have a limited lifespan – that of the Paul-Ehrlich-Institut PEI will come to an end in about eight years' time. The technology is not up to date, the building no longer meets current energy efficiency requirements and its spatial layout is not suitable for new working structures. A design agency drew up three scenarios: renovation of the existing buildings, demolition and modernisation of the existing buildings or a completely new building at a different site. It was decided to construct a new building. This has many advantages: right from the start, the building can be designed to be energy-efficient, sustainable and fit for purpose. In addition, construction on another site will not interfere with current operations, as a construction period of seven years is planned.

The estimated cost will be 400-500 million euros, with about 60,000 m² of land being required. As soon as a construction site has been chosen and funding has been secured, the practical implementation can begin. The sooner the better, because the high costs of maintaining and renovating the old building can then be invested in the new building – an investment for the future.



„Es ist uns gelungen, das Rhein-Main-Gebiet als Standort zu erhalten. Damit sichert sich das PEI die Expertise hoch qualifizierter Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die örtlich gebunden sind.“

“We have succeeded in keeping our location in the Rhine-Main region. In this way, the PEI will be able to retain the expertise of highly qualified members of staff who are bound by local ties.”

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

// AUDITS BESTÄTIGEN ERFOLGREICHES QUALITÄTSMANAGEMENT //

AUDITS CONFIRM SUCCESSFUL QUALITY MANAGEMENT

Kontrolllabore mit effektiven Qualitätsmanagementsystemen, etabliert und doch flexibel, sind Garanten für ein kontinuierlich hohes Qualitätsniveau bei der Chargenprüfung.

Offizielle medizinische Kontrolllabore OMCL am Paul-Ehrlich-Institut prüfen für Europa die Chargen einer Vielzahl biomedizinischer Arzneimittel für Mensch und Tier. 2016 auditierten die Deutsche Akkreditierungsstelle DAkkS sowie das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln EDQM die Labore. Michaela Gubesch und Ruth Lechla vom Referat ‚Controlling, Qualitätsmanagement‘ bereiteten die umfangreiche Dokumentation für die Audits in Zusammenarbeit mit den QM-Beauftragten der Abteilungen vor. Die Auditoren begutachteten vor Ort System und Methoden zur Chargenfreigabe sowie die zugehörige QM-Dokumentation.

Flexible Akkreditierung

Die DAkkS erteilte eine Akkreditierung DIN EN ISO/IEC 17025:2005 bis zum Jahr 2021. Für alle Prüfbereiche erhielt das PEI die flexible Akkreditierung und kann somit ohne vorherige Information und Zustimmung der DAkkS Prüfverfahren eigenständig modifizieren, aber auch kontinuierlich weiter- und neuentwickeln. Auch das Mutual Joint Audit MJA durch die EDQM, die das unabhängige Netzwerk von Kontrolllaboren verwaltet, schloss das PEI mit Erfolg ab. Mit einer umfänglichen Erweiterung der im europäischen Netzwerk anerkannten Prüfmethode gehört das PEI zu den OMCL, die das Leistungsangebot kontinuierlich ausbauen. „Dies zeigt deutlich, dass das PEI auf höchstem Qualitätsniveau arbeitet und bestätigt das in das Institut gesetzte Vertrauen“, sagt Prof. Dr. Stefan Vieths, Vizepräsident des PEI, verantwortlich für das Qualitätsmanagement. Die erfolgreiche Reakkreditierung wie auch die *MJA-Attestation* sind ein maßgeblicher Verdienst der ausgezeichneten Leistungen der Labormitarbeiter und deren Qualitätsmanagement-Beauftragten.



Control laboratories with effective quality management systems, well-established but still flexible, guarantee a consistently high level of quality in batch testing. Official Medicines Control Laboratories OMCL at the Paul-Ehrlich-Institut test the batches of biomedicines for humans and animals for Europe. In 2016, the laboratories were audited by the German Accreditation Body DAkkS and the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM. Michaela Gubesch and Ruth Lechla of the ‘Controlling, Quality Management’ unit prepared the extensive documentation for the audits in collaboration with the QM representatives of the various divisions. The auditors assessed the system and methods for batch release on-site, as well as the associated QM documentation.

Flexible accreditation

DAkkS granted accreditation EN ISO/IEC 17025:2005 up to 2021. The PEI received flexible accreditation for all areas, which means it can independently modify its test methods without prior notification of or approval from DAkkS; in addition, it can also develop new test procedures and further develop existing ones. The PEI also successfully completed the Mutual Joint Audit MJA by the EDQM, which manages the independent network of control laboratories. With a comprehensive expansion of the test methods recognised in the European network, the PEI is one of the OMCLs that are continuously extending the range of services offered. “This clearly shows that the PEI is working at the highest level of quality and confirms the trust that has been placed in the Institute,” says Prof. Stefan Vieths, Vice President of the PEI, responsible for quality management. The successful re-accreditation and the *MJA certification* are a fitting reward for the outstanding work of the laboratory staff and their quality management representatives.

// MODERNE PERSONALGEWINNUNG DURCH EIN JOBPORTAL //



MODERN RECRUITMENT VIA JOB PORTAL

Innovatives, modernes Bewerbungsmanagement ermöglicht nutzerfreundliche Online-Bewerbungen.

Arbeiten im Bereich Arzneimittelregulation und -forschung nützt dem Einzelnen und der Gesellschaft. Denn sichere und wirksame Arzneimittel sind für den Erhalt der Gesundheit und, im Fall der Impfstoffe, für die Prävention unabdingbar. Motivierte und kompetente Mitarbeiter leisten mit ihrer regulatorischen, administrativen und forschenden Tätigkeit am Paul-Ehrlich-Institut PEI dazu einen wichtigen Beitrag. Viele Arbeitgeber werben um qualifiziertes Personal. Um das attraktive Arbeitsumfeld des PEI bekannt zu machen, ist ein moderner Zugang zu offenen Stellenangeboten wichtig. Denn ein Jobportal erleichtert nicht nur den ersten Kontakt zwischen Arbeitnehmer und Arbeitgeber, sondern es vermittelt einen ersten Eindruck.

2016 hat PEI deshalb ein innovatives, modernes Bewerbungsmanagement etabliert, das nutzerfreundliche Online-Bewerbungen ermöglicht und die Abläufe in der Bearbeitung effizienter macht. Schließlich gilt es, mit kurzen Bewerbungszeiträumen qualifizierte Interessenten schnell für das Institut zu gewinnen.

Das neue System unterstützt eine datenschutzrechtlich einwandfreie, barrierefreie und papierlose Bewerbung, die datenbankgestützt weiter bearbeitet wird. Findet sich zum Zeitpunkt einer Spontanbewerbung keine passende Stelle, können sich Interessierte per E-Mail über den Jobalert immer auf dem Laufenden halten, ob eine von ihnen gesuchte Position am PEI angeboten wird.

Innovative, state-of-the-art application management system enables user-friendly online applications. Working in the field of medicinal product regulation and research is of benefit to both individuals and the wider community, as safe and effective medicinal products are indispensable for maintaining health and, in the case of vaccines, for preventing disease. The highly motivated and skilled members of staff at the Paul-Ehrlich-Institut PEI make an important contribution to this with their regulatory, administrative and research activities. Many employers are looking to recruit qualified staff. In order to make the PEI's attractive working environment as widely known as possible, a modern way of presenting and accessing vacancies is important. A job portal not only facilitates the initial contact between employee and employer, it also creates a good first impression. In 2016, therefore, PEI established an innovative, state-of-the-art application management system that enables user-friendly online applications and makes the whole process more efficient. Ultimately, it is all about rapidly recruiting qualified applicants for the Institute within the shortest possible application periods. The new system supports a barrier-free, paperless application that complies with data protection legislation and which is then processed further with the aid of databases. If no suitable position is available at the time of an unsolicited application, interested parties can be alerted by e-mail when an appropriate vacancy arises at the PEI.

>> www.pei.de/jobportal

>> www.pei.de/vacancies

// GESUNDHEITSMANAGEMENT AM PAUL-EHRLICH-INSTITUT //



Es geht nicht um einzelne Maßnahmen, sondern um ein Konzept, wie man Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern Angebote machen kann, die möglichst viele Gesundheitsaspekte fördern – und damit Krankheit und Fehltage verhindern. Dr. Ute Pfitzner, Leiterin des Referats ‚Arbeitsschutz, Genehmigungen‘ und ihre Mitarbeiterinnen Dörte Gerhards und Rebecca Schaffner gehen es deshalb grundsätzlich an. In einem internen Arbeitskreis Gesundheit, an dem unter anderem die Betriebsärzte, die Sozialberatung und der Personalrat teilnehmen, erarbeiteten sie ein ganzheitliches Konzept für das Gesundheitsmanagement.

Gesundheitstag: Die Balance halten

Unter dem Motto „Keep your Balance“ fand 2016 zum 4. Mal ein Gesundheitstag im PEI statt. Vorträge zur Ernährung, Allergien und Sucht sowie Informations- und Aktionsstände von neun Anbietern rund um die betriebliche Gesundheitsvorsorge informierten über Möglichkeiten, Stress zu vermeiden und bei der Arbeit gesund zu bleiben. Workshops, Massagen und frischgepresste Fruchtsäfte setzten diesen Anspruch direkt vor Ort um.

Es gibt viele Möglichkeiten im Paul-Ehrlich-Institut, begleitend zum Arbeitsalltag etwas für die Gesundheit zu tun. So stärkten drei Workshops in Rückenfitness die Haltung, der Kurs Weight Watchers at Work bot Unterstützung bei der Gewichtsabnahme. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PEI können das Sportstudio der Deutschen Flugsicherung nutzen. Drei Nordic-Walking- und zwei Laufkurse für Anfänger und Fortgeschrittene führten 2015/16 insgesamt 60 Sportler regelmäßig in den nahe gelegenen Langener Forst.

HEALTH MANAGEMENT AT THE PEI

Nur gesunde Mitarbeiter sind leistungsfähig. Damit das so bleibt, organisiert das Referat ‚Arbeitsschutz, Genehmigungen‘ Angebote rund um das Thema Gesundheit und Sport.

Healthy employees are productive employees. To keep staff members healthy, the “Occupational Safety & Health, Permits” unit organises activities in the area of health and sports.

It is not just about individual measures, but a whole range of activities for employees that promote as many different aspects of health as possible – and thus prevent illness and days off work. This is a fundamental concern for Dr Ute Pfitzner, head of the ‘Occupational Safety & Health, Permits’ unit, and her team members, Dörte Gerhards and Rebecca Schaffner. In an internal Health working party, which also includes company doctors, welfare counsellors and the Staff Representatives Council, they have developed a holistic concept for health management.

Health Day: keeping your balance

Under the slogan “Keep your Balance”, a health day was held for the fourth time at the PEI in 2016. Presentations on nutrition, allergies and addiction, as well as information and promotional stands from nine suppliers in the field of occupational healthcare, provided staff members with information on ways of avoiding stress and staying healthy at work. Workshops, massages and freshly squeezed fruit juices put this goal into practice directly on site.

There are many opportunities for staff members at the Paul-Ehrlich-Institut to do something for their health alongside their everyday work. For instance, three workshops in back fitness aimed to improve posture, while the Weight Watchers at Work course offered support in losing weight. PEI employees can use the gym at Deutsche Flugsicherung. In 2015/16, a total of 60 sporting members of staff, both beginners and more advanced athletes, regularly used the three Nordic walking and two running courses leading into the nearby Langen Forest.

J.P. Morgan Corporate Challenge 2015



Stadtradeln 2016

Wir sind ein Team!

WE ARE ONE TEAM!



Sommerfest Summer party 2016





Weihnachtsfeier Christmas Party 2015



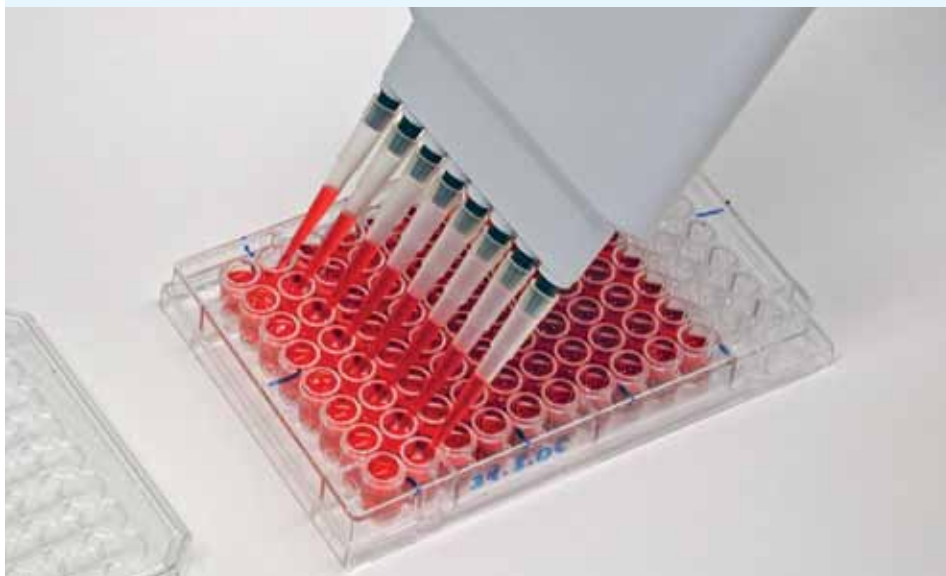
Weihnachtsfeier Christmas Party 2016



Drachenbootrennen Dragon Boat Race 2016

// MIKROBIOLOGIE: MAT, WORKSHOP UND ARBEITSGRUPPE //

MICROBIOLOGY: MAT, WORKSHOP AND WORKING GROUP



Aktualisierte Monografie ermöglicht breiten Einsatz von Monozyten-Aktivierungs-Test MAT, Arbeitsgruppe setzt sich Selbstversorgung Europas mit Plasma zur Fraktionierung zum Ziel.

MAT: Besser als das Original

Im Juni 2016 akzeptierte die Kommission des Europäischen Arzneibuches die Überarbeitung der Monografie zum Monozyten-Aktivierungs-Test MAT, die Juli 2017 in Kraft treten wird. Dr. Ingo Spreitzer, Fachgebiet ‚Mikrobiologische Sicherheit‘, leitete die Arbeitsgruppe zur Revision der Monografie. Diese macht den Weg frei für die breite Anwendung des MAT, der dem Nachweis fiebererregender Stoffe *Pyrogene* in Arzneimitteln und Medizinprodukten dient. Zuvor wurden Pyrogene über den Test an Kaninchen detektiert. Doch der MAT ist deutlich sensibler und aussagekräftiger – und er macht den Tierversuch überflüssig. Der Nachweis erfolgt durch bestimmte weiße Blutkörperchen *Monozyten* aus menschlichem Blut. Diese setzen in Kontakt mit Pyrogenen körpereigene Botenstoffe frei, die standardisiert gemessen werden. Der MAT ist hochsensitiv und stellt sicher, dass in Arzneimitteln und Medizinprodukten selbst geringe Mengen an Pyrogenen detektiert werden. Das ist wichtig für die Chargenprüfung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln – betroffene Chargen erhalten keine Freigabe. Unerwünschte Nebenwirkungen durch eine übermäßige Immunaktivierung werden so verhindert. Die Experten des Fachgebiets waren an der Entwicklung und Validierung des MAT maßgeblich beteiligt.

Updated monograph permits widespread use of Monocyte Activation Test MAT; working group aims to make Europe self-sufficient in plasma for fractionation.

Monocyte Activation Test: better than the original

In June 2016, the European Pharmacopoeia Commission accepted the revision of the Monocyte Activation Test MAT monograph, which will enter into force in July 2017. Dr Ingo Spreitzer, of the ‘Microbiological Safety’ section, headed up the working group on the revision of the monograph. This opens the way for the widespread application of the MAT, which is used to detect fever-inducing substances pyrogens in medicinal products and medical devices. Previously, pyrogens had been detected by testing on rabbits. The MAT is, however, significantly more sensitive and conclusive – and it makes animal testing superfluous. The pyrogens are detected via specific white blood cells monocytes from human blood. When they come into contact with pyrogens, these cells release endogenous messenger substances which can be measured in a standardised manner. The MAT is highly sensitive and ensures that even small quantities of pyrogens can be detected in medicinal products and medical devices. This is important for the batch testing of vaccines and biological medicinal products – affected batches are not released, thus preventing adverse reactions caused by excessive immune activation. The experts in the section played a key role in the development and validation of the MAT.

MAT-Workshop

Die Abteilung Mikrobiologie organisierte mit der European Compliance Academy ECA am 7. September 2016 einen MAT-Workshop im PEI. 67 Vertreter aus regulatorischen Behörden, der Industrie wie biopharmazeutischen Unternehmen oder Medizinprodukteherstellern, aber auch Vertragslaboren und Gewebeeinrichtungen tauschten sich über die praktischen Erfahrungen beim Einsatz des MATs aus und diskutierten die weitere Umsetzung.

Sichere Blutprodukte für Europa

Aus Blutplasma werden durch Fraktionierung Arzneimittel wie Immunglobuline oder Gerinnungsfaktoren zur Behandlung von Hämophiliepatienten gewonnen. Die Arbeitsgruppe *TS093 Plasma Supply Management* hat sich zum Ziel gesetzt, in Europa die nachhaltige Selbstversorgung mit Plasma zur Fraktionierung zu etablieren. Um die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der daraus entstehenden Blutprodukte zu erhöhen, hat die Arbeitsgruppe *TS066 Quality Management Systems for Blood Establishments* gemäß der Richtlinie *2005/62/EG Good Practice Guidelines for Blood Establishments* erstellt, die nach einer Übergangsphase am 15. Februar 2018 bindend werden. Die Guideline wird kontinuierlich auf Aktualität geprüft und, wenn nötig, fortgeschrieben. Dr. Sabine Wegehaupt, Fachgebiet ‚Inspektionen biomedizinische Arzneimittel‘, hat Erfahrung in der Inspektion von Unternehmen, die menschliches Blut und Plasma gewinnen, lagern und untersuchen – sie bringt diese Expertise in die Gruppen ein, die beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln & HealthCare EDQM angesiedelt sind. Wichtige Datengrundlage sind dabei die vom Fachgebiet ‚Transfusionsmedizin‘ der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin des PEI erhobenen Informationen zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen, zur Herstellung, Import und Export sowie dem Verbrauch von Blutprodukten.

MAT workshop

The Microbiology division organised a MAT workshop at the PEI on 7 September 2016, in conjunction with the European Compliance Academy ECA. 67 representatives from regulatory agencies, industry, biopharmaceutical companies, medical device manufacturers, contract laboratories and tissue establishments exchanged information on their practical experiences with the use of the MAT and discussed its further implementation.

Safe blood products for Europe

Medicinal products for the treatment of haemophilia patients, such as immunoglobulins or coagulation factors, are obtained from blood plasma by fractionation. The TS093 Plasma Supply Management working group has set itself the goal of ensuring Europe's long-term self-sufficiency in plasma for fractionation. In order to increase the quality, efficacy and safety of the resulting blood products, the TS066 Quality Management Systems for Blood Establishments working group has, in accordance with Directive 2005/62/EC, drawn up Good Practice Guidelines for Blood Establishments, which after a transitional phase will become legally binding on 15 February 2018. The Guidelines are reviewed on an ongoing basis and, if necessary, updated. Dr Sabine Wegehaupt, of the 'Inspections of Biomedicines', has experience in inspections of companies responsible for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and plasma – and she contributes this expertise to the working groups, which are under the auspices of the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare EDQM. The information gathered by the 'Transfusion Medicine' section of the PEI's Haematology/Transfusion Medicine division on the collection of blood and blood components, as well as on the manufacture, import/export and consumption of blood products, represents an important source of data in this area.

Besondere Aktivitäten Special Activities

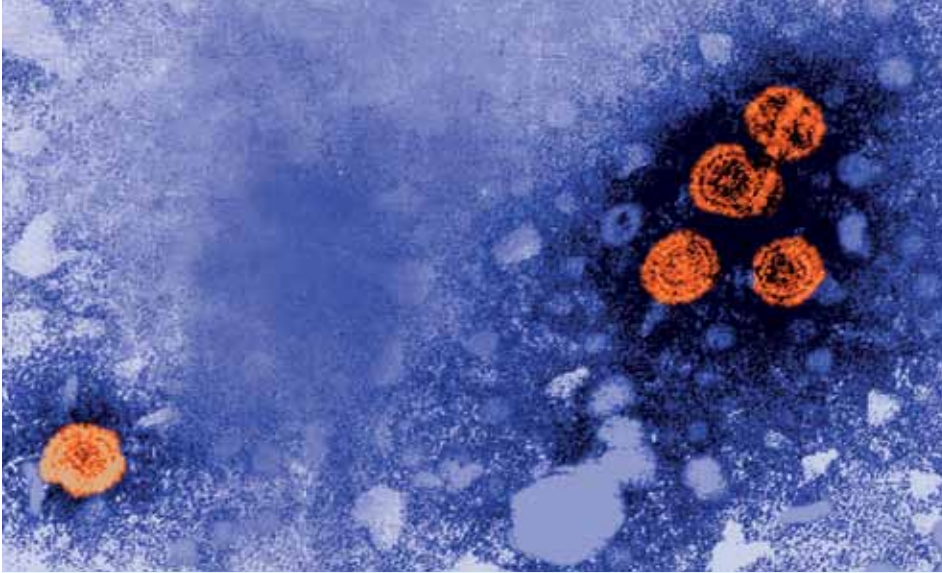
- Dr. Ingo Spreitzer, European Pharmacopoeia, Working Party BET Bacterial endotoxins test – EDQM
- Dr. Sabine Wegehaupt, Working Group for the Elaboration of Common European Quality Standard Regarding Quality Systems for Blood Establishments (TS066) – EDQM
- Dr. Sabine Wegehaupt, Plasma Supply Management Working Group (TS093) – EDQM

>> www.pei.de/mikrobiologie

>> www.pei.de/microbiology

// VIROLOGIE: PROMETHEUS, PARALLELHANDEL UND POSITIONEN //

VIROLOGY: PROMETHEUS, PARALLEL TRADE AND POSITIONS



Wie das Hepatitis-B-Virus die Leber schädigt und der PEI/BfArM-Dialog den Parallelhandel sicherer macht.

Hepatitis-B-Virus schaltet Prometheus-Effekt aus

Jeden Tag fraß der Adler ein Stück von Prometheus' Leber, jeden Tag regenerierte sie sich. Regeneration ist eine besondere Fähigkeit dieses lebenswichtigen Organs. Die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus löst immunologische Prozesse aus, welche die Zerstörung der Leber bedingen und die Regeneration der Leber gleichzeitig hemmen. Der Doktorand Sebastian Barthel und Prof. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie, sind diesem Mechanismus auf die Spur gekommen. Um sich zu vermehren, benötigen die Viren das Protein α -Taxilin, welches die Zelle bei einer Infektion vermehrt produziert – das hatten die Forscher bereits in einem anderen Projekt herausgefunden. Doch ausgerechnet dieses Protein führt dazu, dass Insulin-Rezeptoren, die sich üblicherweise auf der Oberfläche der Zelle befinden, am endoplasmatischen Retikulum in der Zelle zurückgehalten werden. Damit wird die infizierte Zelle vom Insulin-Signalweg abgekoppelt, der eine entscheidende Rolle bei der Regeneration der Leber spielt. Das Hepatitis-B-Virus verhindert so durch seinen Reproduktionszyklus, dass die Leber sich von der Infektion erholt. Die Folgen sind dramatisch: Geschätzt 240 Millionen Menschen weltweit haben eine chronische Leberentzündung, jährlich sterben rund 780.000 an Spätfolgen wie Leberzirrhose oder Krebs.

How the hepatitis B virus damages the liver and how the PEI/BfArM dialogue makes parallel trade safer.

Hepatitis B virus switches off the Prometheus effect

Every day the eagle ate a piece of Prometheus's liver, and every day it regenerated. Regeneration is a special ability of this vital organ. Infection with the hepatitis B virus triggers immunological processes that cause the destruction of the liver, while at the same time inhibiting its regeneration. Doctoral student Sebastian Barthel and Professor Eberhard Hildt, head of the Virology division, have uncovered how this mechanism works. In order to replicate, the viruses need the protein α -taxilin, which the cell produces in increased quantities in the event of an infection – the researchers had already found this out in an earlier project. This particular protein, however, leads to insulin receptors that are usually located on the surface of the cell being retained on the endoplasmic reticulum in the cell. As a result, the infected cell is disconnected from the insulin signal pathway, which plays a crucial role in the regeneration of the liver. The hepatitis B virus, through its reproduction cycle, thus prevents the liver from recovering from the infection. The consequences are dramatic: it is estimated that 240 million people worldwide have a chronic liver inflammation, and each year around 780,000 die from the long-term effects, such as cirrhosis of the liver or cancer.

Seit November 2016 leitet der Humanbiologe Dr. Ralf Wagner das Fachgebiet ‚Virale Impfstoffe‘. Nach der Promotion in der Virologie in Marburg kam er 2004 ans PEI und übernahm 2006 im Fachgebiet die Arbeitsgruppe für angewandte Influenzaforschung. Er bringt seine langjährige Erfahrung in Forschung, Zulassung und Prüfung viraler Impfstoffe in die Position ein.

PEI/BfArM im Dialog: Parallelhandel

Parallel importierte Arzneimittel, die national oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in mehreren europäischen Ländern zugelassen sind, benötigen eine vereinfachte nationale Zulassung vom Paul-Ehrlich-Institut PEI oder vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM. Bei zentralisiert über die Europäische Arzneimittelagentur EMA zugelassenen Arzneimitteln muss der Parallelvertrieb bei der EMA angezeigt werden. Biomedizinische Arzneimittel wie Impfstoffe benötigen zusätzlich eine Chargenfreigabe des PEI.

Das Prozedere der Zulassung, der Folgeverfahren sowie der Chargenfreigaben unterscheidet sich von den Verfahren der Originalhersteller. Um einen möglichst reibungslosen Ablauf zu gewährleisten, ist ein Informationsaustausch wichtig. Im November 2015 trafen sich die wichtigen Akteure des Parallelhandels: Experten des PEI und BfArM, des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Verbraucherschutz und Landwirtschaft, der für die Überwachung zuständigen Landesbehörden, der Zentralstelle der Länder sowie Vertreter von Pharmaunternehmen, -verbänden und Anwaltskanzleien. Parallelhändler informierten sich über praktische Aspekte des Zulassungsverfahrens und der staatlichen Chargenfreigabe sowie über die Anforderungen des Pharmakovigilanzsystems. Auch das Thema Arzneimittel-fälschungen wurde angesprochen, um dem Handel mit gefälschten Arzneimitteln und möglichem anderen Missbrauch vorzubeugen.

Dr. Heide Muckenfuß, im Fachgebiet ‚Virale Impfstoffe‘ verantwortlich für Verfahren mit parallel gehandelten Impfstoffen, organisierte die Veranstaltung fachlich, organisatorisch unterstützt vom Referat ‚EU-Kooperation biomedizinischer Arzneimittel‘ der Abteilung Grundsatzfragen, Koordination. Die Reihe *PEI/BfArM im Dialog* findet regelmäßig zu aktuellen Themen statt, die beide Bundesoberbehörden betreffen.

In November 2016, human biologist Dr Ralf Wagner was appointed as head of the 'Viral Vaccines' section. After gaining his doctorate in virology in Marburg, he joined the PEI in 2004 and in 2006 took charge of the working group on applied influenza research within the section. He brings his many years of experience in research, marketing authorisation and the testing of viral vaccines to his new position.

PEI/BfArM in dialogue: parallel trade

Medicinal products imported in parallel, which have been authorised nationally or via the mutual recognition procedure in several European countries, require a simplified national marketing authorisation from the Paul-Ehrlich-Institut PEI or the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM. In the case of medicinal products authorised via the European Medicines Agency EMA in a centralised procedure, notification of the parallel distribution must be sent to the EMA. Biomedicinal products, such as vaccines, also require a batch release from the PEI.

The marketing authorisation procedure, the subsequent procedures and the batch releases differ from the procedures of the original manufacturers. An exchange of information is essential for ensuring that processes run as smoothly as possible.

In November 2015, there was a meeting of the major actors in the area of parallel trade: experts from the PEI and the BfArM, the Federal Ministry of Health and the Federal Ministry of Consumer Protection and Agriculture, the state authorities responsible for monitoring, the Central Authority of the Länder, as well as representatives from pharmaceutical companies, associations and law firms. Parallel traders learned about practical aspects of the marketing authorisation procedure and official batch release as well as the requirements of the pharmacovigilance system. The issue of counterfeit medicines was also addressed in order to prevent the trade in counterfeit medicinal products and possible other abuses.

Dr Heide Muckenfuß, who is responsible within the 'Viral Vaccines' section for procedures associated with vaccines traded in parallel, arranged the specialist aspects of the event, with the organisational support from the 'EU-Co-operation Biomedicinal Products' unit of the Major Policy Issues, Coordination division. The 'PEI/BfArM in dialogue' series takes place regularly on current issues affecting both higher federal authorities.

Besondere Aktivitäten und Literatur Special Activities and Literature

Barthel SR, Medvedev R, Heinrich T, Büchner SM, Ketter N, Hildt E (2016): *Hepatitis B virus inhibits insulin receptor signaling and impairs liver regeneration via intracellular retention of the insulin receptor*. Cell Mol Life Sci 73: 4121-4140.

- Dr. Ralf Wagner, AG Infektionsschutz der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörde (AOLG)

>> www.pei.de/virologie

>> www.pei.de/virology

// IMMUNOLOGIE: SENSITIVE PRÜFMETHODEN, SYMPOSIUM UND CHECKPOINT-INHIBITOREN //

IMMUNOLOGY: SENSITIVE TEST METHODS, SYMPOSIUM AND CHECKPOINT INHIBITORS



Nachweis von Arzneimittelbetrug im Labor, 100. Todestag Paul Ehrlich und erste Zulassungen innovativer monoklonaler Antikörper

Aufklärung von Arzneimittelbetrug

Eine Immuntherapie ist für Krebspatienten eine überlebenswichtige Option. Anwendung in der Praxis finden insbesondere monoklonale Antikörper. Diese Arzneimittel 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 benötigte Konzentration des monoklonalen Antikörpers gibt der Arzt oder die Therapie vor, ein Apotheker stellt sie entsprechend her. 2016 stand eine Apotheke im Verdacht, deutlich weniger Wirkstoff zu verwenden als vorgegeben – und so die teuren Arzneimittel zu strecken. Oder gar einen anderen Wirkstoff zu verwenden. Die Folge für die Patienten: Weder Wirksamkeit noch Sicherheit sind gewährleistet. Die für die Überwachung zuständigen Landesbehörden baten Dr. Siegfried Giess, Leiter des Fachgebiets ‚Immunochemie‘, diesen Verdacht zu prüfen, da das Labor über spezielle, besonders empfindliche Methoden für diese Arzneimittelgruppe verfügt. Giess und sein Team wurden fündig: Bei der Mehrzahl der Proben zeigte sich eine zu geringe Dosierung und in mehreren Fällen wurden falsche Arzneimittel verwendet. Dieser Fall zeigt, wie wichtig spezielle Prüfmethoden sind, um Fälschungen und Missbrauch zu erkennen.

Detection of medicinal product fraud in the laboratory, 100th anniversary of Paul Ehrlich's death and the first marketing authorisations of innovative monoclonal antibodies.

For cancer patients, immunotherapy is a key element in their survival. Monoclonal antibodies, in particular, are used in practice. These medicinal products 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 it as an infusion. The required concentration of the monoclonal antibody is determined by the physician or the therapy, and a pharmacist prepares it accordingly. In 2016, a pharmacy was suspected of using significantly less 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 can be guaranteed. The state authorities responsible for monitoring asked Dr Siegfried Giess, head of the ‘Immunochemistry’ section, to investigate this suspicion, as the laboratory possesses special, particularly sensitive methods for this group of medicinal products. Giess and his team were successful: in the majority of samples the dosage was too low and in several cases incorrect medicinal products had been used. This case demonstrates the importance of specific test methods for detecting counterfeiting and abuse.

100. Todestag: Der Visionär Paul Ehrlich

Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie, organisierte mit Dr. Klaus Cussler, Leiter des Referats ‚Sicherheit veterinärmedizinischer Mittel, Tierschutz‘, die Veranstaltungen zum 100. Todestag von Paul Ehrlich – unterstützt vom Historiker und Paul-Ehrlich-Biografen Dr. Axel Hüntelmann. Neben dem Festakt in der Paulskirche fand das wissenschaftliche Symposium From Salvarsan to Personalised Medicine im Historischen Museum in Frankfurt statt. International renommierte Wissenschaftler präsentierten den aktuellen Stand der Forschung im Kontext von Paul Ehrlichs visionären Gedanken und diskutierten über Möglichkeiten der personalisierten Medizin. Thema war auch die innovative Arzneimittelgruppe der monoklonalen Antikörper – biomedizinische Arzneimittel von heute, nicht denkbar ohne Paul Ehrlichs Erkenntnisse zur Immunologie, für die er 1908 den Nobelpreis bekam.

Checkpoint-Inhibitoren – PEI federführend

Monoklonale Antikörper sind aus der Behandlung von Krebs- und Immunerkrankungen nicht mehr wegzudenken. Die Gruppe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren sorgt derzeit für große Aufmerksamkeit, denn diese verhindern, dass Krebszellen bestimmte Schutzmechanismen körpereigener Zellen nutzen, um dem Radar des Immunsystems zu entkommen. Ein solcher körpereigener Schutzmechanismus wird beispielsweise durch die Proteine PD-1 und PDL-1 vermittelt. Treffen diese Proteine aufeinander, werden bestimmte Immunzellen des Körpers *T-Lymphozyten* daran gehindert, Tumorzellen abzutöten. Krebszellen nutzen dieses Prinzip, in dem sie PD-L1 auf ihren Oberflächen anreichern. PD-1 auf T-Lymphozyten erkennt PD-L1 und die Krebszelle wird verschont. Bereits zwei Antikörper sind zugelassen, die diesen Schutzmechanismus verhindern, weitere sind in der Entwicklung oder im Zulassungsverfahren. Selbst bei Tumoren mit sehr schlechter Prognose haben sich Checkpoint-Inhibitoren als hochwirksam erwiesen, aufgrund ihrer Wirkung an zentralen Schaltstellen des Immunsystems sind mit ihnen aber auch erhebliche Nebenwirkungen verbunden. Entsprechend komplex und aufwendig sind Zulassungsverfahren, die zentral für ganz Europa vorgenommen werden. Experten des Fachgebiets ‚Mono- und polyklonale Antikörper‘ sind aktiv an allen Verfahren bisher zugelassener und in Zulassung befindlicher Checkpoint-Antikörper beteiligt.



>> www.pei.de/immunologie

>> www.pei.de/immunology

100th anniversary of the death of visionary Paul Ehrlich

Prof. Ger van Zandbergen together with Dr Klaus Cussler, head of the 'Pharmacovigilance of Veterinary Immunological Products and Animal Welfare' unit, organised the events to mark the 100th anniversary of Paul Ehrlich's death – supported by historian and Paul Ehrlich biographer Dr Axel Hüntelmann. In addition to the official ceremony in the Paulskirche, a scientific symposium From Salvarsan to Personalised Medicine took place at the Historical Museum in Frankfurt. Internationally renowned scientists gave presentations on the current state of research in the context of Paul Ehrlich's visionary ideas and discussed the possibilities of personalised medicine. A further topic was the monoclonal antibodies, an innovative medicinal product group – biomedicines of today that would be inconceivable without Paul Ehrlich's research into immunology, for which he received the Nobel Prize in 1908.

Checkpoint inhibitors – PEI takes leading role

Monoclonal antibodies have become an indispensable tool in the treatment of cancer and immune diseases. One group of them, the immune checkpoint inhibitors, are currently attracting great attention because they prevent cancer cells from using certain protective mechanisms of the body's own cells to evade the immune system's radar. This type of endogenous protective mechanism is mediated, for example, by the proteins PD-1 and PD-L1. If these proteins interact, certain immune cells in the body *T lymphocytes* are prevented from killing tumour cells. Two antibodies that inhibit this protection mechanism have already been authorised, while others are under development or in the marketing authorisation procedure. Checkpoint inhibitors have proven to be highly effective, even in tumours with a very poor prognosis, but on account of their effect at central switching points of the immune system they are also associated with considerable adverse reactions. As a result, the marketing authorisation procedures are complex and laborious, and are carried out centrally for the whole of Europe. Experts from the 'Monoclonal and Polyclonal Antibodies' section are actively involved in all procedures relating to checkpoint antibodies that have already been authorised or are in the process of receiving marketing authorisation.

// VETERINÄRMEDIZIN: IMPFSTOFF GEGEN KANINCHENKRANKHEIT UND IMPFKOMMISSION FÜR TIERE //

VETERINARY MEDICINE: VACCINE AGAINST RABBIT DISEASE AND COMMITTEE ON VACCINATION FOR ANIMALS



Neuer Impfstoff schützt Kaninchen gegen das RHD2-Virus und eine Ständige Impfkommission Veterinärmedizin StlKo Vet gibt Impfempfehlungen für Tiere.

Impfstoffe gegen das RHD2-Virus

Die Hämorrhagische Kaninchenkrankheit ist eine oft tödliche Erkrankung, verursacht durch das Rabbit Haemorrhagic Disease-Virus RHDV – ein zu den Lagoviren gehörendes Calicivirus. 1984 trat die Krankheit erstmals in China auf, seit 1986 verbreitete sie sich in Europa. Impfstoffe gegen diese Viruserkrankung gab es in Deutschland seit 1991, eine Impfprävention war etabliert. Doch 2010 tauchten in Frankreich und Spanien neue RHD-Virusstämme auf, welche die Erkrankung auch bei geimpften Tieren auslösten. Sie unterschieden sich genetisch signifikant von den klassischen RHD-Virusstämmen RHDV-1 und wurden deshalb in eine eigene Virusuntergruppe RHDV-2 eingeteilt. Bis 2016 hatte sich RHDV-2 in allen Teilen Deutschlands ausgebreitet. Übertragen wird die Krankheit durch Insekten, aber auch durch das Sekret der Tiere. Sie macht sich durch Fieber und blutigen Nasenausfluss bemerkbar. Die Kaninchen verenden meist wenige Stunden nach dem Auftreten erster Symptome. In den Jahren 2015/16 waren in Spanien und Frankreich bereits mehrere Impfstoffe zugelassen, die vor RHDV-2-Infektionen schützten. Um in der Notsituation diese Impfstoffe auch in Deutschland einzusetzen, musste der Tierarzt die Anwendung beantragen und die zuständige Landesbehörde eine Genehmigung erteilen – ein aufwendiges und kostenpflichtiges Verfahren. Es bestand also dringender Bedarf an regulär

New vaccine protects rabbits against RHD2 virus and Standing Committee on Vaccination in Veterinary Medicine StlKo Vet issues vaccination recommendations for animals.

Vaccines against RHD2 virus

Rabbit Haemorrhagic Disease is an often fatal disease caused by the Rabbit Haemorrhagic Disease Virus RHDV – a calicivirus of the Lagovirus genus. The disease first appeared in China in 1984, and since 1986 has been spreading in Europe. Vaccines against this viral disease were available in Germany since 1991, and a programme of prevention through vaccination was put in place. In 2010, however, new RHD virus strains appeared in France and Spain which caused the disease even in vaccinated animals. Genetically, they displayed significant differences from the classical RHD virus strains RHDV-1 and were therefore classified as a separate virus subgroup RHDV-2. By 2016, RHDV-2 had spread to all parts of Germany. The disease is transmitted by insects, but also by animal secretions. It manifests itself through fever and bloody nasal discharge. The rabbits usually die a few hours after the appearance of the first symptoms.

In 2015/16, several vaccines providing protection against RHDV-2 infections had already been authorised in Spain and France. In order to be allowed to use these vaccines in Germany in an emergency, vets had to apply for a permit



Im Mai 2015 übernahm Dr. Michael Mühlebach die Leitung des Fachgebiets ‚Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel‘. Zuvor leitete er die Forschungsgruppe ‚Onkolytische Masernviren und Impfvektoren‘ beim Präsidenten. Am PEI ist der Biochemiker seit 2000 mit einer Unterbrechung tätig – in den Jahren 2004/05 forschte er an der Mayo Clinic, Rochester MN, USA. In May 2015, Dr Michael Mühlebach took over as head of the ‚Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use‘ section. Previously, he had been head of the President's Research Group ‚Oncolytic Measles Viruses and Vaccine Vectors‘. The biochemist has been working at the PEI since 2000 – in 2004/05 he carried out research at the Mayo Clinic, USA.

in Deutschland zugelassenen RHDV-2-Impfstoffen. Unter Hochdruck bearbeitete das Fachgebiet ‚Bewertung immunologischer Tierarzneimittel‘ 2016 eine nationale Zulassung im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung für einen bereits in Frankreich zugelassenen Kombinationsimpfstoff gegen RHDV-1 und RHDV-2. Die Zulassung des Impfstoffes in Deutschland wird für März 2017 erwartet. Im Ausschuss für Veterinärmedizin CVMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur wirkte das Fachgebiet im zentralisierten Verfahren an der Bewertung eines Zulassungsantrags für einen weiteren RHDV-2-Impfstoff mit – im September 2016 wurde die Zulassung für Europa erteilt.

Ständige Impfkommission für Tiere

Am 01. Dezember 2015 nahm die Ständige Impfkommission Veterinärmedizin StIKo Vet mit der Geschäftsstelle am Friedrich-Löffler-Institut ihre Arbeit auf. Eigenverantwortlich und fachlich unabhängig bewertet die StIKo Vet den Einsatz von Impfstoffen in der Tiermedizin, spricht Empfehlungen zur Verwendung aus und berät die Bundesregierung. Die StIKo Vet besteht aus acht Mitgliedern sowie deren Stellvertretern, die jeweils eine Tierart oder einen Fachbereich vertreten. Die Mitglieder organisieren themenbezogene Arbeitsgruppen. Vertreter des Fachgebietes ‚Bewertung immunologischer Tierarzneimittel‘ nehmen beratend an den Sitzungen der StIKo Vet sowie an den Treffen der Arbeitsgruppen teil.

from the competent state authority, a costly and laborious procedure. Therefore, there was an urgent need for RHDV-2 vaccines that had been granted standard marketing authorisations in Germany. In 2016, working under substantial pressure, the ‘Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use’ section processed a national marketing authorisation via the mutual recognition procedure for a combination vaccine against RHDV-1 and RHDV-2 that had already been authorised in France. It is expected that the vaccine will be granted marketing authorisation in Germany in March 2017. In the Committee for Veterinary Medicinal Products CVMP at the European Medicines Agency, the section participated in the assessment of an application for the marketing authorisation of another RHDV-2 vaccine via the centralised procedure – in September 2016, this marketing authorisation was granted for Europe.

Standing Committee on Vaccination for animals

On 1 December 2015, the Standing Committee on Vaccination in Veterinary Medicine StIKo Vet began operating from its office at the Friedrich-Löffler-Institut. An independent body acting under its own responsibility, StIKo Vet assesses the use of vaccines in veterinary medicine, makes recommendations for their application and advises the Federal Government. StIKo Vet consists of eight members and their alternates, who each represent one animal species or specialist area. Its members organise issue-specific working parties. Representatives of the ‘Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use’ section participate in an advisory role in the sessions of StIKo Vet and in the meetings of the working parties.



>> www.pei.de/veterinaermedizin
>> www.pei.de/veterinary-medicine

// ALLERGOLOGIE: ALLERGENE AUF DEM WEG NACH EUROPA //

ALLERGOLOGY: ALLERGENS ON THEIR WAY TO EUROPE



Zugelassene Immuntherapie verbessert Behandlung von Hausstaubmilbenallergie – eine positive Entwicklung, die sich in der strukturierten Zulassung und Prüfung von Allergenen fortsetzt.

2015/16 erteilte das Paul-Ehrlich-Institut 29 Test- und Therapie-Allergenen die Zulassung. Das Fachgebiet ‚Test- und Therapieallergene‘ bearbeitete, unterstützt vom Fachgebiet ‚Klinische Allergologie‘, die Verfahren. Drei davon bewerteten die Assessoren federführend als europäische Zulassungen: Ein dezentrales und zwei Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Darüber hinaus erteilten sie 17 Zulassungen für Parallelimporte. Mit jedem zugelassenen Arzneimittel steigt die Zahl der damit verbundenen Folgeverfahren – 166 Änderungsanzeigen waren es 2015/16. Das Fachgebiet ‚Klinische Allergologie‘ bewertete in diesem Zeitraum 15 klinische Prüfungen sowie 33 Änderungen an bereits genehmigten Prüfungen. Mit 31 nationalen und fünf wissenschaftlichen Beratungen für die Europäische Arzneimittelagentur EMA unterstützten die Experten der Abteilung Allergologie die Entwicklung neuer Produkte.

Erstes Therapieallergen mit Indikation für Asthma

Acarizax ist ein Arzneimittel zur sublingualen Immuntherapie der Hausstaubmilbenallergie bei erwachsenen Patienten. Es ist das erste Arzneimittel zur Allergen-Immuntherapie, das über ein europäisches dezentrales Verfahren zeitgleich in Deutschland und zehn weiteren europäischen Mitgliedstaaten zugelassen wurde. Das Paul-Ehrlich-Institut PEI bewertete das Immuntherapeutikum und betreute federführend das europäische Zulassungsverfahren. Es ist das erste Arzneimittel für die Allergen-Immuntherapie zur Behandlung von Patienten, deren Asthma mit inhalativen

Authorised immunotherapy improves treatment of dust mite allergy – a positive development that is continued in the structured marketing authorisation and testing of allergens. In 2015/16 the Paul-Ehrlich-Institut granted marketing authorisation to 29 test and therapy allergens. The ‘Test and Therapy Allergens’ section, supported by the ‘Clinical Allergology’ section, handled the procedures. Three of these allergens were evaluated as European marketing authorisations, with PEI assessors taking the lead role: one decentralised procedure and two mutual recognition procedures. In addition, they granted 17 marketing authorisations for parallel imports. With each authorised medicinal product, the number of associated subsequent procedures also increases – there were 166 notifications of variation in 2015/16. During this period, the ‘Clinical Allergology’ section evaluated 15 clinical trials and 33 changes to previously approved trials. The experts of the Allergology division supported the development of new products with 31 instances of national advice and five instances of scientific advice for the European Medicines Agency EMA.

First therapy allergen with indication for asthma

Acarizax is a medicinal product for the sublingual immunotherapy of dust mite allergy in adult patients. It is the first medicinal product for allergen immunotherapy to be authorised via a European decentralised procedure DCP simultaneously in Germany and ten other European member states. The Paul-Ehrlich-Institut PEI

Kortikosteroiden nicht gut kontrolliert werden kann. Gleichzeitig muss jedoch eine mittelschwere bis schwere Rhinitis vorliegen – die aber auch als alleinige Indikation ausreicht. Studien haben die Wirksamkeit und Sicherheit bei beiden Indikationen nachgewiesen.

Herstellerunabhängige Prüfung

Monografien im Europäischen Arzneibuch definieren rechtsverbindlich die Anforderungen *Spezifikationen* an die Qualität von Test- und Therapieallergenen. Die biologische Variabilität der natürlichen Ausgangsprodukte – wie Baum- und Gräserpollen oder Insektengifte – ist für die Herstellung moderner Arzneimittel mit hohem Qualitätsanspruch eine Herausforderung. Verbesserte analytische Verfahren in der Qualitätskontrolle begleiten die komplexen Herstellungsprozesse der pharmazeutischen Unternehmen. In Deutschland prüft das PEI herstellerunabhängig jede Produktionscharge gemäß §32 des Arzneimittelgesetzes AMG, bevor sie in Verkehr gebracht wird. Das Fachgebiet ‚Chargenprüfung und Allergenanalytik‘ führte 2015/16 rund 13.800 Einzelanalysen durch, mindestens vier Analysen pro Arzneimittel – entsprechend den Anforderungen des Arzneibuchs. Das Prüflabor erfüllt die Qualitätsstandards nach der Norm ISO 17025 sowie die Anforderungen des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln & HealthCare EDQM. Unterstützt wird das Team durch das Fachgebiet ‚Immunchemie‘ der Abteilung Immunologie, das etwa 2.000 Einzelanalysen bearbeitete.

Die enge Zusammenarbeit der Fachgebiete führt die unterschiedlichen Expertisen zusammen und ermöglicht eine optimale Nutzung spezialisierter Prüflabore.

Neben der experimentellen Testung prüfen die Labormitarbeiter auch die Qualitätskontrolldaten der Unternehmen und bei parallel importierten Arzneimitteln die Liefer- und Versanddokumente. Das Fachgebiet nahm 2015/16 an sechs Ringversuchen erfolgreich teil, die der Überprüfung quantitativer Messmethoden dienen.

evaluated the immunotherapeutic agent and took the lead role in the European marketing authorisation procedure. It is the first medicinal product for allergen immunotherapy for the treatment of patients whose asthma cannot be effectively controlled with inhaled corticosteroids. Moderate to severe rhinitis must, however, also be present, which is also sufficient as a single indication. Studies have demonstrated the product's efficacy and safety for both indications.

Manufacturer-independent testing

Monographs in the European Pharmacopoeia define the legally binding requirements specifications for the quality of test and therapy allergens. The biological variability of the natural starting products – such as tree and grass pollen or insect venom – represents a challenge for the manufacture of modern medicinal products with high quality requirements. The pharmaceutical companies' complex manufacturing processes are supported by improved analytical quality control procedures. In Germany, the PEI tests every production batch pursuant to Section 32 of the Medicinal Products Act, independently of the manufacturer, before it is placed on the market. In 2015/16, the 'Batch Control and Allergen Analytics' section performed around 13,800 individual analyses, at least four analyses per medicinal product – in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia. The testing laboratory meets the quality standards laid down in ISO 17025 as well as the requirements of the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare EDQM. The team is supported by the 'Immunochemistry' section of the Immunology division, which carried out approximately 2,000 individual analyses.

The close cooperation between the sections brings together different expertise and allows the best possible use to be made of specialised testing laboratories.

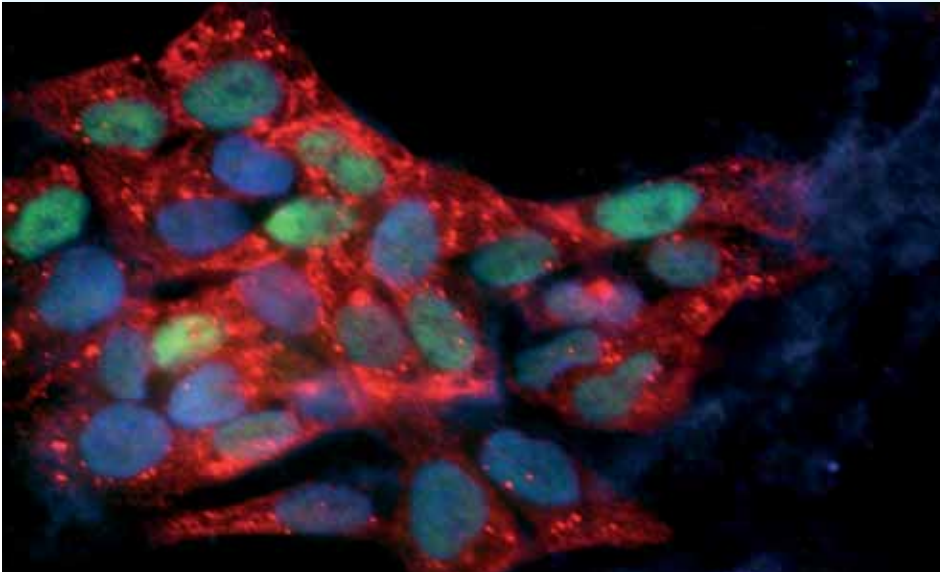
In addition to experimental testing, the laboratory staff also check the companies' quality control data and, in the case of medicinal products imported in parallel, the delivery and shipping documents. In 2015/16, the section successfully participated in six collaborative round-robin tests for verifying quantitative measurement methods.

>> www.pei.de/allergologie

>> www.pei.de/allergology

// MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE: SPRINGENDE GENE, GUTE HERSTELLUNGSPRAXIS UND EIN WORKSHOP //

MEDICAL BIOTECHNOLOGY: JUMPING GENES, GOOD MANUFACTURING PRACTICE AND A WORKSHOP



Neuartige Therapieansätze kommen immer mehr in der Regulation an – und rücken damit näher an den Patienten.

Springende Gene als Risiko

Humane induzierte pluripotente Stammzellen hiPS-Zellen haben das Potenzial, in alle Zelltypen des menschlichen Organismus umgewandelt werden zu können und bieten viele Anwendungsmöglichkeiten in der Biomedizin. Unter anderem sollen von hiPS-Zellen abgeleitete differenzierte Zellen in der regenerativen Medizin in autologen und allogenen Zelltherapien eingesetzt werden. Ein internationales Forscherteam unter Leitung von Prof. Dr. Gerald Schumann, Leiter der Arbeitsgruppe ‚Humane Retrotransposons‘, wies nach, dass sowohl während der Reprogrammierung als auch während der Kultivierung von hiPS-Zellen Mobilisierung und Neuinsertion – Einbau in das Erbgut der Zelle – transponierbarer Elemente stattfinden. Bei diesen Elementen handelt es sich um LINE-1(L1)-, Alu- und SVA-Elemente, die auch als springende Gene bezeichnet werden, denn sie breiten sich über einen Copy & Paste-Mechanismus im Genom bestimmter Zelltypen aus. Die durch L1-Aktivität vermittelte Mobilisierung endogener transponierbarer Elemente kann genomische Integrität und Expression der Wirtsgene der pluripotenten Stammzellen beeinträchtigen. Dies wirft Fragen bezüglich der Sicherheit von Zelltherapien auf, bei denen differenzierte hiPS-Zellen zum Einsatz kommen. Die Beantwortung dieser Fragen will die Forschergruppe im nächsten Schritt in Angriff nehmen. Aus regulatorischer

Stem cells must meet certain important preconditions before they can be used as advanced therapy medicinal products in a clinical setting: they must be genetically stable and must be manufactured according to high quality standards.

Risks associated with jumping genes

Human induced pluripotent stem cells hiPS cells have the potential to be converted into all cell types of the human organism and offer many possible uses in biomedicine. Among other things, differentiated cells derived from hiPS cells could be used in regenerative medicine in autologous and allogeneic cell therapies. An international research team under the direction of Prof. Gerald Schumann, head of the ‘Human Retrotransposons’ working party, demonstrated that the mobilisation and reinsertion – incorporation into the genome of the cell – of transposable elements take place during both the reprogramming and the cultivation of hiPS cells. These elements are LINE-1 (L1), Alu and SVA elements, which are also known as jumping genes, as they spread in the genome of certain cell types via a copy & paste mechanism. The mobilisation of endogenous transposable elements mediated by L1 activity may have an adverse effect on the genomic integrity and expression of the host genes of the pluripotent stem cells. This raises questions concerning the

Sicht könnten Sicherheitstests vor einer Anwendung am Menschen entsprechende Risiken reduzieren.

Gute Herstellungspraxis für ATMP

Klare Regeln für die Produktion sind wichtige Voraussetzung für qualitativ hochwertige und sichere Arzneimittel. Die Richtlinien zur Guten Herstellungspraxis GMP enthalten Vorgaben zu den Produktionsabläufen und deren Qualitätssicherung, die gesetzlich bindend sind. Für Europa erstellt die Europäische Kommission EK mit fachlicher Unterstützung der Europäischen Arzneimittelagentur EMA diese Richtlinien. In Arbeit ist eine GMP-Richtlinie für die relativ neue und diverse Gruppe der Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP. Eine Arbeitsgruppe des Ausschusses für neuartige Therapien CAT erarbeitete mit der Arbeitsgruppe der Inspektoren GMDP-IWG einen Entwurf. Dr. Jürgen Scherer, Leiter des Fachgebiets 'Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen' sowie Sabine Heinz-Stempel, Leiterin des Fachgebiets 'Inspektionen' der Abteilung Mikrobiologie, brachten ihre Expertise ein. Entwickler und Hersteller von ATMP sowie Fachkreise hatten bis September 2016 die Möglichkeit, den nach einem ersten Konsultationsverfahren 2015 erstellten Entwurf erneut zu kommentieren. Insbesondere Kommentare kleiner und mittlerer Unternehmen sowie aus Universitäten sollten Eingang finden. Ziel ist es, die Leitlinie 2017 zu finalisieren.

Translationale Medizin: Stammzellen in die Klinik

Im November 2016 veranstaltete die Abteilung Medizinische Biotechnologie mit dem Deutschen Stammzellnetzwerk GSCN einen Workshop am PEI. Thema war die Entwicklung und Überführung pluripotenter Stammzellen – induzierte und embryonale Stammzellen sowie Vorläuferzellen – von der Forschung in die klinische Entwicklung. Der Workshop bot ein wichtiges Forum für alle Akteure von Forschern, Klinikern des Netzwerkes, Experten der Zulassungsbehörden bis hin zu Vertretern der für die Überwachung zuständigen Landesbehörden.

safety of cell therapies in which differentiated hiPS cells are used. The next step for the research team is to address these questions. From a regulatory perspective, safety testing before human use could reduce the associated risks.

Good manufacturing practice for ATMPs

An important prerequisite for high-quality, safe medicinal products is the existence of clear rules for their production. The guidelines on good manufacturing practice GMP contain legally binding specifications for production processes and the quality assurance thereof. In Europe, these guidelines are drawn up by the European Commission EC with the expert support of the European Medicines Agency EMA. GMP guidelines are currently being prepared for the relatively new and diverse group of advanced therapy medicinal products ATMPs. A draft version has been produced by a working party of the Committee on Advanced Therapies CAT in collaboration with the Inspectors working group GMDP-IWG. Dr Jürgen Scherer, head of the 'Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations' section and Sabine Heinz-Stempel, head of the 'Inspection Services for Biomedical Products' section of the Microbiology division, contributed their expertise. Developers and manufacturers of ATMPs, as well as specialist groups, had the opportunity until September 2016 to provide further comments on the draft that was prepared following an initial consultation procedure in 2015. In particular, comments from small and medium-sized enterprises and from universities were to be taken into account. The aim is to finalise the guidelines in 2017.

Translational medicine: stem cells into clinical practice

In November 2016, the Medical Biotechnology division organised a workshop at the PEI together with the German Stem Cell Network GSCN. The topic was the development and translation of pluripotent stem cells – induced and embryonic stem cells as well as progenitor cells – from research towards clinical development. The workshop provided an important forum for all those involved in this field, including researchers, clinicians, experts from the marketing authorisation agencies and representatives of the state authorities responsible for monitoring.

Besondere Aktivitäten und Literatur Special Activities and Literature

- PEI-GSCN Workshop, 10th November 2016 – Regulatory issues relating to the development and clinical application of pluripotent stem cell

Klawitter S, Fuchs NV, Upton KR, Muñoz-Lopez M, Shukla R, Wang J, Garcia-Canadas M, Lopez-Ruiz C, Gerhardt DJ, Sebe A, Grabundzija I, Merkert S, Gerdes P, Pulgarin JA, Bock A, Held U, Witthuhn A, Haase A, Sarkadi B, Löwer J, Wolvetang EJ, Martin U, Ivics Z, Izsvák Z, Garcia-Perez JL, Faulkner GJ, Schumann GG (2016): *Reprogramming triggers endogenous L1 and Alu retrotransposition in human induced pluripotent stem cells*. Nat Commun 7: 10286.

>> www.pei.de/med-biotechnologie

>> www.pei.de/med-biotechnology

// HÄMATOLOGIE / TRANSFUSIONSMEDIZIN: DURCHBRUCH BEI BEHANDLUNG VON HÄMOPHILIEPATIENTEN //

HAEMATOLOGY/TRANSFUSION MEDICINE: BREAKTHROUGH IN THE TREATMENT OF HAEMOPHILIA PATIENTS



Experten der Abteilung begleiten innovative Gerinnungsfaktoren in die Zulassung.

Die Therapie der Bluterkrankheit Hämophilie befindet sich in einer historisch bedeutsamen Phase: Eine Vielfalt an Faktorenkonzentraten ist verfügbar und innovative Gerinnungsprodukte befinden sich in der klinischen Prüfung oder erhalten eine Zulassung. Die Fachgebiete Gerinnungsprodukte I und II unter der Leitung von Dr. Anneliese Hilger und PD Dr. Johannes Dodt begleiteten die Entwicklung neuer Gerinnungsprodukte 2015/16 mit wissenschaftlichen Beratungen, und Genehmigungen klinischer Prüfungen. Sie wirkten mit als Berichterstatter für den Ausschuss für Humanarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA bei deren Zulassungsverfahren.

Wenn Blutungen nicht stoppen

Hämophilie ist eine seltene, erblich bedingte Blutungsstörung, an der hauptsächlich Männer erkranken. Ursache ist ein Mangel an bestimmten Gerinnungsfaktoren. Je nach Art des fehlenden Gerinnungsfaktors unterscheidet man insbesondere zwischen Hämophilie-A-Faktor-VIII und Hämophilie-B-Faktor-IX. Faktorenkonzentrate gleichen diesen Mangel aus und werden angewendet, um bestehende Blutungen zu stillen oder um Blutungen zu verhindern, zum Beispiel vor Operationen oder bei Hämophilie. Patienten mit einer schweren Hämophilie – besonders Kinder und junge Erwachsene – erhalten prophylaktisch durchschnittlich zwei bis drei intravenöse Gaben

Experts from the division assist in the marketing authorisation of innovative coagulation factors.

The treatment of haemophilia has now reached a historically significant stage: a variety of factor concentrates are available, and innovative coagulation factors are undergoing clinical trials or are being granted marketing authorisation. In 2015/16, the Coagulation Products I and II sections under the direction of Dr Anneliese Hilger and Dr Johannes Dodt supported the development of new coagulation products with scientific advice and approvals of clinical trials, as well as by acting as (co-)rapporteurs for the Committee for Medicinal Products for Human Use at the European Medicines Agency in the granting marketing authorisations.

When bleeding does not stop

Haemophilia is a rare hereditary bleeding disorder, which mainly affects men and is caused by a deficiency of certain coagulation factors. Depending on the type of the deficient coagulation factor, a distinction can be made between haemophilia A factor VIII and haemophilia B factor IX. Factor concentrates compensate for this deficiency and are used to stop existing bleeding or to prevent bleeding, e.g. before surgery. Patients with severe haemophilia – in particular, children and adolescents – receive two to three intravenous prophylactic doses of factor concentrates per week.



Seit August 2016 leitet Dr. Gerrit Praefcke das Fachgebiet ‚Chargenprüfung, Blutprodukte, Logistik‘. Der Biochemiker promovierte an der Ruhr-Universität Bochum und forschte in Dortmund, Cambridge UK und Köln, bevor er 2014 Forschungsgruppenleiter in der Hämatologie am PEI wurde. Since August 2016, Dr Gerrit Praefcke has been head of the 'Batch Release, Blood Products, Logistics' section. A biochemist by training, he studied for his doctorate at the Ruhr University in Bochum and conducted research in Dortmund, Cambridge UK and Cologne, before becoming leader of a haematology research group at the PEI in 2014.



Die Fachärztin für Transfusionsmedizin, Fachimmunologin und Managerin PD Dr. med. Dorothea Stahl übernahm im Juli 2015 die Leitung des Fachgebiets ‚Transfusionsmedizin‘. Zuvor war sie in leitenden Positionen in Kliniken und Unternehmen unter anderem in Münster, Paris und Salzburg tätig. Dorothea Stahl MD, a specialist in transfusion medicine, immunology and management, took over as head of the 'Transfusion Medicine' section in July 2015. Prior to that, she had held senior positions in hospitals and companies, including in Münster, Paris and Salzburg.

Faktorenkonzentrat pro Woche. Diese Konzentrate werden aus humanem Plasma oder als rekombinante Proteine – also gentechnisch – hergestellt. Die Forschung der vergangenen Jahrzehnte konzentrierte sich nicht nur auf die Verbesserung von Qualität und Sicherheit, sondern auch auf die Bedürfnisse der Patienten. So ist es gelungen, die Häufigkeit der notwendigen prophylaktischen Injektionen zu reduzieren. Erste Arzneimittel mit verlängerten Halbwertszeiten zur Behandlung der Hämophilie A und B erhielten bereits eine Zulassung.

These concentrates are manufactured from human plasma or are generated as recombinant proteins – i.e. by genetic engineering. In recent decades, research has focused not only on improving quality and safety, but also on the needs of patients. In this way, it has been possible to reduce the frequency of the required prophylactic injections. The first medicinal products with extended half-lives for the treatment of haemophilia A and B have already received marketing authorisation.

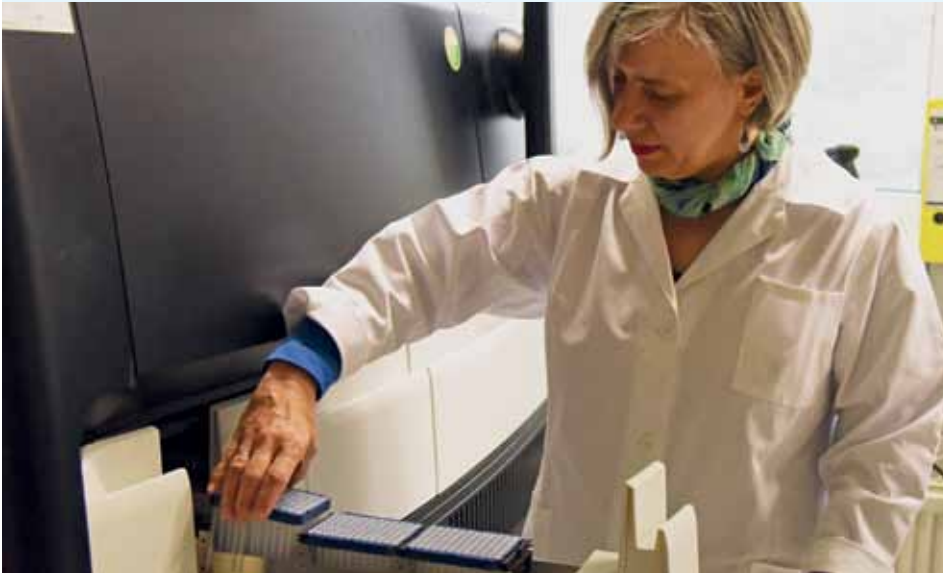
Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Anneliese Hilger, Blood Products Working Party BPWP, Chair – EMA, Blood Regulators Network BRN – WHO
- PD Dr. Johannes Dodt, European Pharmacopeia, Group 6B Human Blood and Blood Products (Chair) – EDQM
- Biological Standardisation Programme Steering Committee BSP-SC – EDQM
- Dr. Gerrit Praefcke, Biological Standardisation Programme Steering Committee BSP-SC – EDQM
- PD Dr. Dorothea Stahl MBA, Competent Authorities on Blood and Blood Components – EC,
- European Committee on Blood Transfusion, Steering Committee – CD-P-TS – EDQM,
- WHO Collaborating Centre for Quality Assurance of Blood Products and in vitro Diagnostic Devices, Head – PEI

>> www.pei.de/haematologie-transfusionsmedizin

// PEI-IVD: PRÄQUALIFIZIERUNG FÜR DIE WHO UND NEUE IVD-VERORDNUNG //

PEI-IVD: PREQUALIFICATION FOR WHO AND NEW IVD REGULATION



Die Leistungsfähigkeit von Hochrisikotests auf Infektionen muss gewährleistet sein – in Europa und weltweit. Dafür sorgen die Experten von PEI-IVD.

ZIKA, Dengue: Die Weltgesundheitsorganisation WHO unterstützt die schnelle Verfügbarkeit standardisierter, spezifischer und sensibler Testsysteme zur Bekämpfung von gefährlichen Infektionskrankheiten. Für die Prüfung dieser Tests entwickelte die WHO ein beschleunigtes Verfahren und beauftragte das Labor für In-vitro-Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut PEI-IVD mit der Bewertung von Tests zum Nachweis von ZIKA-Infektionen. Die Tests detektieren Antikörper gegen ZIKA-Viren – denn wer diese Antikörper im Blut hat, ist oder war infiziert. Solche Tests werden für die Diagnostik und zur Bestimmung des Infektionsstatus eingesetzt. Das ist insbesondere bei schwangeren Frauen wichtig, da eine ZIKA-Infektion den Embryo schädigen kann. Auch für die Impfstoffentwicklung liefert die Bestimmung von Antikörpern wichtige Daten: Der Antikörpertiter immuner Personen gibt Hinweise darauf, was ein Impfstoff leisten muss, damit er schützt.

Eine Familie gefährlicher Viren

Die Detektion von Antikörpern gegen das ZIKA-Virus ist nicht einfach. Das Virus ist Mitglied der Familie der Flaviviren, zu der auch Dengue-, Gelbfieber-, West-Nil-Viren und das einheimische FSME-Virus zählen. Die Herausforderung ist die Entwicklung von Tests, welche die Antikörper gegen diese ähnlichen Viren unterscheiden. Denn sonst schlägt ein Test aufgrund einer Kreuzreaktivität an, egal, welches Mitglied einer Virusfamilie die Infektion ausgelöst hat. Zu prüfen, ob Tests dazu in der Lage sind, gehört zur Expertise von PEI-IVD.

The effectiveness of high-risk tests for infections must be guaranteed – in Europe and worldwide. The PEI-IVD experts take care of this.

Zika, dengue: the World Health Organization WHO supports the rapid availability of standardised, specific and sensitive test systems for combating dangerous infectious diseases. WHO has developed an accelerated Emergency Use Assessment and Listing EUAL procedure for the verification of these tests and has commissioned the laboratory for in vitro diagnostics at the Paul-Ehrlich-Institut PEI-IVD to evaluate tests for the detection of Zika infections. These tests detect antibodies against Zika viruses, as anyone who has these antibodies in their blood is or has been infected. Such tests are used for diagnostics and to classify the infection stage. This is particularly important in pregnant women, as a Zika infection can damage the embryo. The determination of antibodies also supplies important data for the development of vaccines: the antibody titre of immune persons gives an indication of what a vaccine needs to achieve in order to provide protection.

A family of dangerous viruses

Detecting antibodies against the Zika virus is not easy. The virus is a member of the flavivirus family, which also includes dengue, yellow fever, West Nile viruses and the indigenous TBE virus. The challenge is to develop tests that can distinguish between the antibodies against these similar viruses. Otherwise, cross-reactivity means that a test will return a positive result irrespective

Tests, millionenfach angewandt

Das PEI hat eine Vereinbarung Memorandum of Understanding mit der WHO und evaluiert im Bedarfsfall Testsysteme für die Präqualifikation. Dr. Sigrid Nick, Leiterin von PEI-IVD, und ihr Stellvertreter Dr. Heinrich Scheiblauber bewerten die technische Dokumentation des Herstellers und inspizieren, wenn erforderlich, gemeinsam mit der WHO die Herstellungsstätte. 2015/16 bewertete PEI-IVD zwei HIV-Schnelltests, einen HBsAg-Schnelltest, zwei ZIKA-Antikörpertests ELISA sowie einen Immunfluoreszenztest zur Erkennung von IgG- und IgM-Antikörpern gegen das ZIKA-, das Chikungunya- sowie das Dengue-Virus. Diese Tests werden millionenfach eingesetzt – da muss die Qualität stimmen.

Neue europäische IVD-Verordnung

Hochrisiko-Testsysteme, die gefährliche Infektionen mit HIV, Hepatitis B- und C-, Dengue- oder dem ZIKA-Virus detektieren, müssen hohen Ansprüchen genügen. Denn eingesetzt für die Testung von Blutprodukten oder Gewebezubereitungen, müssen sie eine Kontamination sicher ausschließen. Die Europäische Kommission erarbeitete eine Verordnung über In-vitro-Diagnostika IVDR für Europa, die 2017 in Kraft treten wird. Das PEI brachte seine Expertise bei der Kommentierung der Verordnungsentwürfe ein. Ein wichtiger Kernpunkt: Zukünftig werden europäische Referenzlabore in die Bewertung von Hochrisiko-IVD der Klasse D eingebunden. PEI-IVD hat das erforderliche Know-How und strebt eine Benennung als EU-Referenzlabor an.

Erfolgreiche Pflicht zur Kür

PEI-IVD hatte 2016 mit über zwei Millionen Euro Einnahmen den höchsten Auftragsbestand seit 2004, 26 Prozent mehr als 2014. Bevor Testsysteme eine CE-Kennzeichnung für den europäischen Markt erhalten, müssen sie ein Konformitätsbewertungsverfahren unter Einbindung Benannter Stellen BS durchlaufen. PEI-IVD bewertet im Auftrag der BS die Leistungsfähigkeit von Hochrisiko-IVD. Allein 2016 wurde die Prüfung von 129 Tests beauftragt. Bei Hochrisikotests, auf die PEI-IVD spezialisiert ist, muss jede produzierte Charge getestet werden. Nick und ihr Team prüften 2015/16 insgesamt 3.753 Chargen.

of which member of a virus family has triggered the infection. PEI-IVD has the expertise to evaluate whether tests are capable of making this distinction.

Tests used millions of times

The PEI has a Memorandum of Understanding with WHO and, when required, evaluates the test systems for their prequalification. Dr Sigrid Nick, head of PEI-IVD, and her deputy Dr Heinrich Scheiblauber assess the manufacturer's technical documentation and, if necessary, inspect the manufacturing facilities together with WHO. In 2015/16, PEI-IVD evaluated two rapid tests for HIV, two Zika antibody tests ELISA, an HBsAg rapid test and an immunofluorescence assay for detecting IgG and IgM antibodies against the Zika, Chikungunya and dengue viruses. These tests are used millions of times, so they have to meet the required level of quality.

New European IVD Regulation

High-risk test systems that detect dangerous infections with HIV, hepatitis B and C, dengue or the Zika virus must meet the highest demands. When used for the testing of blood products or tissue preparations, they must securely rule out the possibility of any contamination. The European Commission has developed an In Vitro Diagnostics Regulation IVDR for Europe, which will enter into force in 2017. The PEI contributed its expertise by commenting on draft versions of the Regulation. A key point: in future, European reference laboratories will be involved in the assessment of high-risk Class D IVDs. PEI-IVD has the necessary expertise and aims to be appointed as an EU reference laboratory.

Success with obligatory testing leads to more orders

In 2016, with over two million euros in revenues, PEI-IVD had the highest volume of orders since 2004, 26 percent more than in 2014. Before test systems receive a CE marking for the European market, they must undergo a conformity assessment procedure with the involvement of a Notified Body NB. PEI-IVD assesses the performance of high-risk IVDs on behalf of the NB. In 2016 alone, the laboratory was commissioned to verify 129 tests. In the case of high-risk tests, in which PEI-IVD specialises, every produced batch must be tested. In 2015/16, Dr Nick and her team tested a total of 3,753 batches.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Sigrid Nick, IVD-Technical Group – EC

>> www.pei.de/ivd

>> www.pei.de/ivd-en

// PHARMAKOVIGILANZ – AKTIV FÜR DIE ARZNEIMITTELSICHERHEIT //

PHARMACOVIGILANCE – ACTING FOR THE SAFETY OF MEDICINAL PRODUCTS



Auch nach der Zulassung wird die Sicherheit von Arzneimitteln streng überwacht. PEI-Mitarbeiter sind hier national und international auf vielfältige Weise aktiv.

Gibt es Hinweise auf ein bisher nicht in dieser Form erfasstes Risiko mit potenziellem Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Arzneimittels – beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungsmeldungen, Berichten in der Fachliteratur oder Sicherheitsstudien nach der Zulassung – wird im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz PRAC der Europäischen Arzneimittelagentur EMA ein sogenanntes Schiedsverfahren eingeleitet. Für zentralisiert zugelassene Arzneimittel handelt es sich um ein sogenanntes Artikel-20-Verfahren nach Verordnung [EG] Nr. 726/2004. 2015 startete ein solches Verfahren für den Wirkstoff Natalizumab, der zur Behandlung der multiplen Sklerose eingesetzt wird. Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski, Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, leitete das Verfahren. Dabei wurde überprüft, ob die bis dahin gültigen Empfehlungen für Ärzte und Patienten zur Minimierung des Risikos einer schweren Erkrankung des zentralen Nervensystems progressive multifokale Leukoencephalopathie PML unter Behandlung mit dem Wirkstoff ausreichen. Die umfangreichen Analysen ergaben, dass sich durch weitere Früherkennungsmaßnahmen das Risiko senken lässt. Diese Maßnahmen wurden inzwischen verbindlich umgesetzt.

Sicherheit von Aluminium in Impfstoffen

Aluminium in Impfstoffen und Allergenen – immer wieder werden Bedenken laut, dass damit Gesundheitsrisiken einhergehen könnten. Mitarbeiter der Abteilung Sicherheit von

Even after marketing authorisation, the safety of medicinal products is strictly monitored. PEI staff are active in this area in a variety of ways, both nationally and internationally. If there are indications that there is a previously unidentified risk with a potential impact on the benefit-risk ratio of a medicinal product – based, for example, on reports of adverse reactions, reports in the literature or safety studies after marketing authorisation – an arbitration procedure will be initiated in the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC of the European Medicines Agency EMA. For centrally authorised medicinal products, this is an Article 20 procedure under Regulation (EC) No 726/2004. In 2015, such a procedure was initiated for the active substance natalizumab, which is used for the treatment of multiple sclerosis. Dr Brigitte Keller-Stanislawski, head of the Safety of Medicinal Products and Medical Devices division, led the procedure. A review was carried out to determine whether the existing recommendations for doctors and patients on minimising the risk of a serious disease of the central nervous system progressive multifocal leukoencephalopathy PML during treatment with the active substance were sufficient. Extensive analyses showed that the risk can be reduced by means of additional early detection measures. These measures have now been implemented on a compulsory basis.

Safety of aluminium in vaccines

Aluminium in vaccines and allergens – concerns are repeatedly expressed about the potential health risks. Staff

Arzneimitteln führten eine ausführliche Sicherheitsbewertung von Aluminium in Impfstoffen durch, die im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2015 veröffentlicht wurde. Aus klinischen Studien und aus der Spontanerfassung von Nebenwirkungen in Deutschland gibt es demnach keinen Hinweis *Signal* auf eine aluminiumbedingte Toxizität nach Impfungen.

Um präziser als bisher Vorhersagen über die Kinetik – Aufnahme und Verteilung im Körper sowie Ausscheidung über die Zeit – des schwerlöslichen Aluminiums aus Adjuvantien machen zu können, arbeiten Mitarbeiter der Abteilung an der Entwicklung eines geeigneten toxikokinetischen Modells.

Für eine gute Korrelation zwischen im Labor erhobenen Parametern und der realen Situation im menschlichen Körper sind allerdings umfangreiche Kinetikdaten erforderlich. Um noch fehlende Daten zu erheben, haben Wissenschaftler der Abteilung im Jahr 2015 mit eigenen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen begonnen. Das Bundesministerium für Gesundheit BMG fördert die Forschungsarbeiten. Eine Übersicht über die bereits vorhandene Datenbasis zur Modellentwicklung sowie die notwendigen weiteren Schritte wurde in der Zeitschrift *Regulatory Toxicology and Pharmacology* publiziert.

Dr. med. Mentzer weiter PDCO-Vorsitzender

Damit Arzneimittel bei Kindern wirksam und sicher sind, ist die klinische Prüfung in diesen Altersgruppen erforderlich. Viele Arzneimittel haben noch immer nicht die Zulassung für Kinder und Jugendliche mit entsprechenden klinischen Prüfungen. Für neue Arzneimittel müssen die Hersteller dem Pädiatrieausschuss PDCO der EMA Prüfpläne für entsprechende Studien bei Kindern vorlegen, sofern diese Arzneimittel auch für Kinder sinnvoll sind. Nur dann können sie auch eine Zulassung für Erwachsene beantragen. Nach drei Jahren erfolgreicher Arbeit als Vorsitzender dieses Ausschusses wurde Dr. Dirk Mentzer, Kinderarzt und Leiter des Referats Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Instituts, erneut zum Vorsitzenden gewählt.

members of the Safety of Medicinal Products division carried out a detailed safety assessment of aluminium in vaccines, which was published in the *Pharmacovigilance Bulletin* 3/2015. According to this, clinical studies and the spontaneous recording of adverse reactions in Germany do not give any indication signal of an aluminium-induced toxicity after vaccinations.

In order to make more precise predictions about the kinetics – the absorption and distribution in the body and excretion over time – of the poorly soluble aluminium from adjuvants, the division's staff are working on the development of a suitable toxicokinetic model. Extensive kinetic data is, however, required to ensure a good correlation between parameters recorded in the laboratory and the real-life situation in the human body. To collect the data that was still lacking, in 2015 scientists from the division started their own in vitro and in vivo studies. This research is being funded by the Federal Ministry of Health BMG. An overview of the existing database for developing the model and the next steps required was published in the journal *Regulatory Toxicology and Pharmacology*.

Dr Mentzer re-elected PDCO Chair

To ensure that medicinal products are effective and safe in children, clinical testing is required for these age groups. Many medicinal products still do not have marketing authorisation for children and adolescents with corresponding clinical trials. For new medicinal products, the manufacturers must submit Paediatric Investigation Plans to the Paediatric Committee PDCO of the EMA for corresponding studies in children, insofar as these medicinal products are also relevant to children. Only then can they also apply for marketing authorisation for adults. After three years of successful work in chairing this committee, Dr Dirk Mentzer, paediatrician and head of the Pharmacovigilance I unit of the Paul-Ehrlich-Institut, has been re-elected as its Chair.

Besondere Aktivitäten und Literatur Special Activities and Literature

- Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC – EMA
- Dr. med. Dirk Mentzer, Pediatric Committee PDCO – EMA
- Strategic meeting of PDCO-PRAC, 28.-29.05.2015, Langen
- Weisser K, Stübler S, Matheis M, Huisinga W 2017: *Towards toxicokinetic modelling of aluminium exposure from adjuvants in medicinal products*; *Regulatory Toxicology and Pharmacology*; e-pub 02/17

>> www.pei.de/bulletin-sicherheit

>> www.pei.de/sicherheit-arzneimittel-medizinprodukte

>> www.pei.de/safety-medicinalproducts

// GRUNDSATZFRAGEN, KOORDINATION: EUROPÄISCHE UND INTERNATIONALE ARBEIT //

MAJOR POLICY ISSUES, COORDINATION: EUROPEAN AND INTERNATIONAL ACTIVITIES



Die 2016 entstandene Abteilung G führt übergeordnete strategische Aufgaben und internationale Arbeit zusammen.

Nutzen und Risiken innovativer biomedizinischer Arzneimittel werden im zentralisierten Verfahren durch Gremienvertreter der nationalen europäischen Arzneimittelbehörden und -agenturen bewertet. Experten des Paul-Ehrlich-Instituts PEI in relevanten europäischen Gremien nehmen daher eine wichtige – und aufgrund der vielfältigen Fragestellungen äußerst interessante – wissenschaftliche Aufgabe wahr. Dr. med. Jan Müller-Berghaus, Leiter des Referats ‚Grundsatzfragen‘, vertritt das PEI im Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Erst eine positive Empfehlung des CHMP ermöglicht die Zulassung für alle Staaten des europäischen Wirtschaftsraums durch die Europäische Kommission. Ständige Arbeitsgruppen wie die Biologics Working Party BWP und die Scientific Advice Working Party SAWP sowie temporäre Arbeitsgruppen unterstützen den CHMP mit fachlicher Expertise und bereiten Entscheidungen zu spezifischen Fragen vor.

Koordination schafft Synergien

Koordination der europäischen Aktivitäten, Information und Vernetzung über Abteilungsgrenzen hinweg: Das ist Aufgabe des Referats ‚EU-Kooperation biomedizinischer Arzneimittel‘. Gremienvertreter sind auf die praktischen Erfahrungen der Assessoren aus der Zulassung angewiesen und diese wiederum müssen über aktuelle wissenschaftliche und regulatorische Diskussionen und Entwicklungen in der EU auf dem Laufenden sein. Referatsleiterin Dr. Katrin Völler und ihr Team ermöglichen den Austausch in regelmäßigen internen

Division G, established in 2016, combines overarching strategic tasks and international activities.

The benefits and risks of innovative biological medicinal products are evaluated in the centralised procedure by representatives from the national European medicinal product authorities and agencies. Experts from the Paul-Ehrlich-Institut PEI in the relevant European committees therefore perform an important scientific task – and one which is extremely interesting on account of the many different issues involved. Dr Jan Müller-Berghaus, head of the ‘Major Policy Issues’ unit, represents the PEI on the Committee for Human Medicinal Products CHMP of the European Medicines Agency EMA. Marketing authorisation for all the countries in the European Economic Area can only be granted by the European Commission after a positive recommendation from the CHMP. Permanent working parties such as the Biologics Working Party BWP and the Scientific Advice Working Party SAWP, as well as temporary working parties, support the CHMP with their professional expertise and prepare the ground for decisions on specific questions.

Coordination creates synergies

Coordination of European activities, information and networking across divisional boundaries: this is the task of the ‘EU Co-operation Biomedicinal Products’ unit. Representatives in committees and working parties rely on the practical experience that assessors derive from marketing authorisation procedures, and these assessors must in turn be kept up-to-



Im Mai 2016 übernahm Dr. Heidi Meyer die Leitung des Referats ‚Internationale Koordination, regulatorischer Service‘. Zuvor war sie stellvertretende Leiterin des Fachgebiets ‚Virale Impfstoffe‘. Die Virologin arbeitete nach ihrer Promotion in Erlangen neun Jahre im Bereich Forschung & Entwicklung in einem pharmazeutischen Unternehmen bei Wien. In May 2016, Dr Heidi Meyer became head of the 'International Coordination, Regulatory Service' unit. Before that, she had been the deputy head of the 'Viral Vaccines' section. The biologist holds a PhD in virology and after her university career worked for nine years in the research & development.

Treffen und unterstützen die Vor- und die Nachbereitung der Sitzungen in den europäischen Gremien. Auch der Bogen zu den Unternehmen wird geschlagen: Dr. Uwe Müller und das Team organisieren jährliche Treffen mit Verbänden der pharmazeutischen Industrie, um Erfahrungen auszutauschen und Fragen zu beantworten. Denn die Entscheidungen der Zulassungsbehörden müssen von den Unternehmen in die Praxis umgesetzt werden.

Seit 2016 koordiniert das Referat ‚Internationale Koordination, regulatorischer Service‘ wichtige internationale Aktivitäten des PEI. Referatsleiterin Dr. Heidi Meyer übernahm die Leitung des WHO-Kooperationszentrums für die Bewertung und Standardisierung von Impfstoffen. Für das Global Health Programme des Bundesministeriums für Gesundheit bauten Dr. Christoph Conrad und Prof. Rainer Seitz, Leiter der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin, 2016 ein internationales Team auf, um regulatorische Strukturen in Afrika zu stärken. Weiterhin koordiniert Conrad als Leiter des Büros für Wissenschaftliche und Regulatorische Beratung OSRA im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF die Überführung des Ebola-Impfstoffkandidaten VSV-EBOV in eine erste klinische Prüfung. Im Aufbau befindet sich ein regulatorischer Service: Assessoren mit breiter Expertise für alle Arzneimittelgruppen unterstützen die regulatorischen Fachgebiete bei der Zulassung und Prüfung, wenn es zu zeitlich begrenzten Arbeitsspitzen kommt.

date on the current scientific and regulatory discussions and developments in the EU. The head of the unit, Dr Katrin Völler, and her team facilitate this exchange of information at regular internal meetings and provide support for the preparation and follow-up of the meetings of the European committees. Companies are also kept in the loop: Dr Uwe Müller and the team organise annual stakeholder meetings with pharmaceutical industry associations to exchange experiences and answer questions, as the decisions of the marketing authorisation agencies have to be put into practice by the companies.

Since 2016, the 'International Coordination, Regulatory Service' unit has been coordinating the PEI's important international activities. Dr Heidi Meyer heads the WHO Collaborating Centre for Standardization and Evaluation of Vaccines at PEI and in that role she coordinates the support in various areas. In 2016, on behalf of the Global Health Programme of the Federal Ministry of Health, Dr Christoph Conrad and Prof. Rainer Seitz, head of the Haematology/Transfusion Medicine division, set up an international team to strengthen regulatory structures in Africa. Furthermore, as head of the Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA, Dr Conrad is coordinating the transition of the Ebola candidate vaccine VSV-EBOV to a first clinical trial, under the auspices of the German Centre for Infection Research DZIF. A regulatory service is being set up: assessors with a broad expertise of all groups of medicinal products will support the regulatory sections in marketing authorisation and testing activities during time-limited periods of peak workload.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. med. Jan Müller-Berghaus, Committee for Human Medicinal Products CHMP
- Scientific Advice Working Party SAWP; Dr. Heidi Meyer, Biologics Working Party BWP
- BWP Vaccine Core Group – Dr. Christoph Conrad, Global Health Programme, Regulatorische Schulung und Beratung im Bereich Impfstoffe und biomedizinische Therapeutika – Schwerpunkt klinische Studien – BMG
- Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA – DZIF

>> www.pei.de/grundsatzfragen-koordination

>> www.pei.de/major-policy-issues-koordination

// VERWALTUNG: ELEKTRONISCHE AKTEN, ZENTRALSTERILISATION UND NEUES REFERAT //

ADMINISTRATION: ELECTRONIC FILES, CENTRAL STERILISATION AND A NEW UNIT



Akten wandern von Schreibtischen in das papierlose virtuelle Vorgangsbearbeitungssystem, Laborhilfsleistungen werden zentralisiert.

DMS/VBS: Das nächste Level

Papierloses Büro, virtuelle Räume und E-Government: Die Bearbeitung von Vorgängen verlagert sich immer mehr in das Computernetz. 2012 ist das Vorgangsbearbeitungs- und Dokumentenmanagement DMS/VBS des PEI in den Betrieb gegangen. Seitdem hat sich viel getan. Der Aktenplan des PEI wurde überarbeitet und den Erfordernissen einer elektronischen Ablage angepasst. Denn diese kann wesentlich flexibler die für einen Vorgang notwendigen Dokumente verfügbar machen. 2016 startete die Überführung der Prozesse rund um die Zulassung und Prüfung biomedizinischer Arzneimittel in das DMS/VBS. Das Portal zur Einreichung von Chargenansträgen PEI-C Rebuild wurde an das System angebunden. Für die fachgebiets- und abteilungsübergreifende Arbeit in DMS/VBS stehen virtuelle Teamrooms zur Verfügung – denn gemeinschaftliche Räume sind in der realen wie in der virtuellen Welt wichtig für die Zusammenarbeit. Nachdem DMS/VBS grundsätzlich implementiert ist, hat das Projekt PEI.Dok seine Arbeit getan. Seit Oktober 2016 übernimmt das Referat ‚Informationstechnik‘ die weitere Umsetzung in den Normalbetrieb, den sogenannten Roll-out.

Neue Zentralsterilisation

Labore und Tierställe brauchen umfangreiche Infrastrukturen: Laborglas und Tierkäfige müssen gereinigt, infektiöse und GVO-Abfälle inaktiviert, Lösungen und Verbrauchsmaterialien sterilisiert werden. Bisher wurden diese Aufgaben dezentral über 13 Spülküchen mit kleinen, wartungs- und

Files are moving away from desks to the paperless virtual workflow management system, laboratory support services are being centralised.

DMS/WMS: the next level

Paperless offices, virtual spaces and e-government: workflows are increasingly being handled in computer networks. The PEI's document and workflow management system DMS/WMS was launched in 2012. A lot has happened since then. The PEI's file plan has been revised and adapted to the requirements of an electronic repository, which is much more flexible and makes it easier to supply the documents required for a particular procedure. In 2016, a start was made on transferring the processes associated with the marketing authorisation and testing of biological medicinal products to the DMS/WMS. The PEI-C Rebuild portal for the submission of batch applications was linked to the system. Virtual team spaces are available in DMS/WMS for cross-sectional and cross-divisional work – because shared spaces are an important element of cooperation in both the real and the virtual world. After the basic implementation of DMS/WMS, the PEI.Dok project came into effect. Since October 2016, the 'Information Technology' unit has overseen the further roll-out of the system in the PEI's standard operations.

New central sterilisation facility

Laboratories and animal housing require extensive infrastructure: laboratory glass and animal cages must be cleaned,



Jörg Sanio leitet seit September 2016 kommissarisch das Referat ‚Informationstechnik‘. Der diplomierte Elektroingenieur, seit 2014 am PEI, qualifizierte sich durch langjährige Erfahrung in Projektleitung, Personalführung und Krisenmanagement bei der Deutschen Telekom. Jörg Sanio has been acting head of the 'Information Technology' unit since September 2016. A graduate in electrical engineering, he has been at the PEI since 2014 and has many years of experience in project, personnel and crisis management from his time at Deutsche Telekom.

reparaturintensiven Laborglasreinigungsautomaten und Autoklaven erledigt. Das soll sich ändern: Eine zentrale Inaktivierungs- und Wiederaufbereitungseinheit ist im Bau und wird 2017 in Betrieb gehen. Die Anlage ist unter anderem ausgestattet mit drei Inaktivierungs- und einem Sterilisationsautoklaven sowie Laborglasreinigungsautomaten und einer Tierkäfig-Reinigungsanlage im Industriemaßstab. Neben den logistischen Vorteilen einer zentralen Einrichtung senkt die neue Technik Energie-, Wartungs- und Reparaturkosten.

Neues Referat Organisation

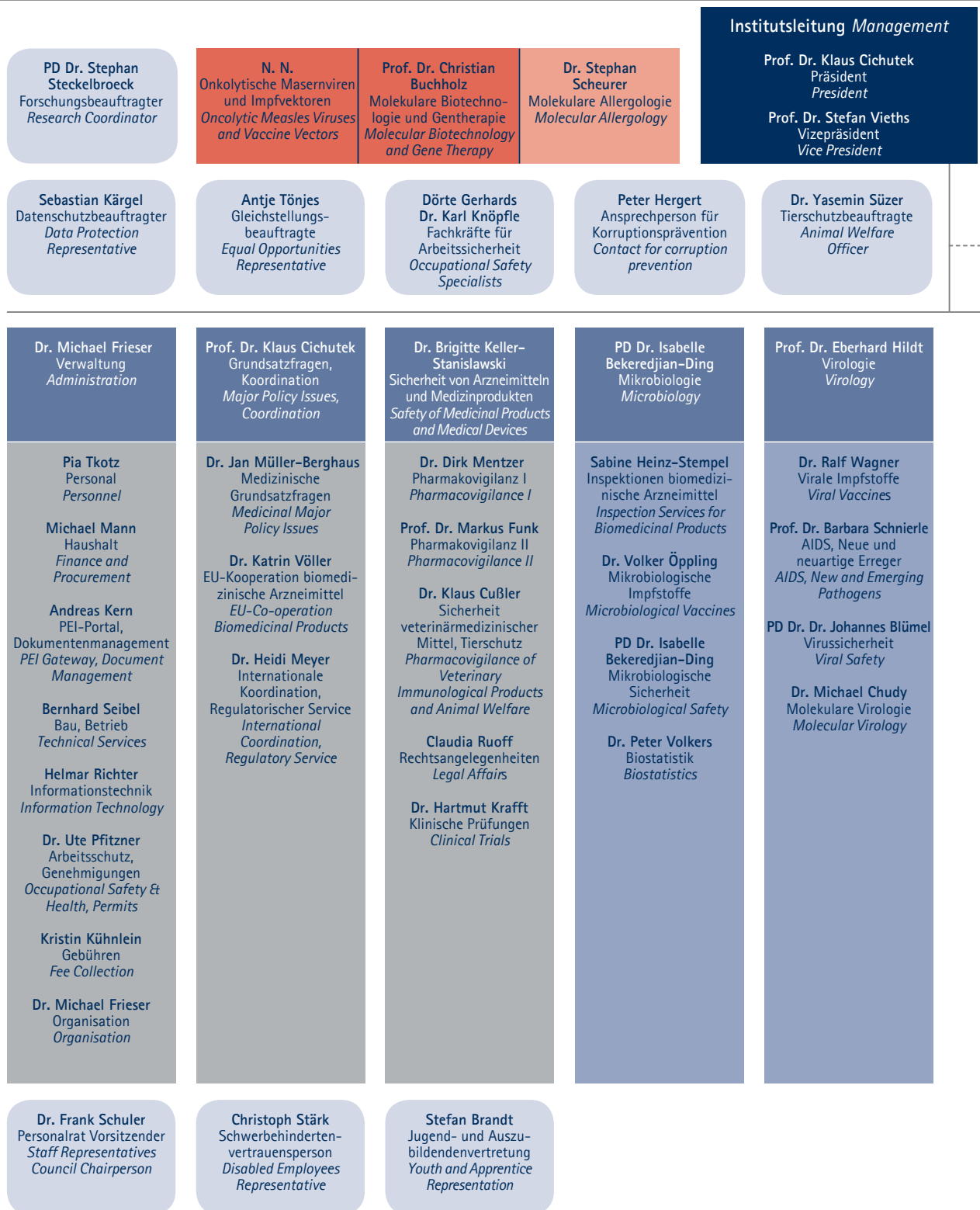
Die Verwaltung hat Zuwachs bekommen: Im August 2016 wurde das Referat ‚Organisation‘ gegründet. Zuvor betreute das Referat ‚Organisation, Informationstechnik‘ organisatorische Aufgaben wie Personalentwicklung, Fortbildungen und KITA. Anstoß für die Ausgründung war eine geplante Organisationsuntersuchung. Ab Mai 2017 soll das Referat eine Aufgabenkritik nach den Vorgaben des Organisationshandbuches des Bundes durchführen. Das PEI hinterfragt dabei kritisch seine Tätigkeiten und untersucht, welche Änderungen zur Optimierung der Arbeitsabläufe und des organisatorischen Aufbaus zu empfehlen sind. Voraussichtlich im Frühjahr 2018 wird das PEI entscheiden können, auf welche Weise es seine Prozesse und Strukturen optimieren kann. Anschließend werden notwendige Umstrukturierungen umgesetzt und der künftige Personalbedarf ermittelt. Ziel ist eine weiterhin starke – aber flexiblere – Positionierung des PEI in dem sich stetig wandelnden Umfeld der Arzneimittelregulierung und -forschung. Ein erfahrenes Beratungsunternehmen unterstützt und begleitet den Prozess.

infectious and GMO waste must be inactivated, solutions and consumables must be sterilised. To date, these tasks have been carried out in a decentralised manner in 13 utility rooms with small laboratory glass cleaning units and autoclaves, which require extensive maintenance and repair work. This is about to change: a central inactivation facility is under construction and will become operational in 2017. The facility is equipped, among other things, with three inactivation autoclaves and one sterilisation autoclave, as well as laboratory glass cleaning units and an animal cage and rack washer on an industrial scale. In addition to the logistical advantages of a central facility, the new equipment will reduce energy, maintenance and repair costs.

New Organisation unit

The Administration division has grown: in August 2016 the new 'Organisation' unit was established. Previously, the 'Organisation and Information Technology' unit had been responsible for organisational tasks such as staff development, training and the day nursery. The impulse for the spin-off was a planned organisational review. From May 2017, the unit is to carry out a critical evaluation of tasks in accordance with the guidelines of the Organisation Manual issued by the Federal Ministry of the Interior. This will involve the PEI taking a critical look at its activities and examining what changes might be recommended for the optimisation of its workflows and organisational structure. In spring 2018, the PEI will be able to decide how it can optimise its processes and structures. The necessary restructuring measures will then be implemented and future staffing requirements will be determined. The aim is to ensure that the PEI continues to occupy a strong – but more flexible – position within the ever-changing environment of medicinal product regulation and research. An experienced consulting company will support and oversee the process.

// 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 Nachwuchsguppen Temporary Research Groups
 ■ LOEWE-Professur LOEWE Professorship
 Stand 2015/16 As of 2015/16

Ina Plumbaum Leitungsassistentin, Sprachendienst <i>Management Support, Language Services</i>	Marco Reiss Controlling, Qualitäts- management <i>Controlling, Quality Management</i>	Dr. Susanne Stöcker Presse, Informationen <i>Press and Information Office</i>
--	--	---

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

Prof. Dr. Ger van Zandbergen Immunologie <i>Immunology</i>	Dr. Veronika von Messling Veterinärmedizin <i>Veterinary Medicine</i>	Prof. Dr. Stefan Vieths Allergologie <i>Allergy</i>	Dr. Zoltán Ivics Medizinische Biotechnologie <i>Medical Biotechnology</i>	Prof. Dr. Rainer Seitz Hämatologie/ Transfusionsmedizin <i>Haematology/ Transfusion Medicine</i>
Dr. Siegfried Giess Immunochemie <i>Immunochemistry</i> Dr. Steffen Groß Mono- und polyklonale Antikörper <i>Monoclonal and Polyclonal Antibodies</i> Dr. Klaus Boller Morphologie <i>Morphology</i> Dr. Thomas Hinz Therapeutische Impfstoffe <i>Therapeutic Vaccines</i>	Dr. Esther Werner Bewertung immunologi- scher Tierarzneimittel <i>Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use</i> Dr. Carmen Jungbäck Internationale Zusammenarbeit und Chargenprüfung Geflügelviren <i>International Collaboration and Batch Control, Poultry Viruses</i> Dr. Michael Mühlebach Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel <i>Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use</i> Dr. Roland Plesker Zentrale Tierhaltung <i>Animal Facilities</i>	Dr. Detlef Bartel Chargenprüfung und Allergenanalytik <i>Batch Control and Allergen Analytics</i> Dr. Andreas Bonertz Test- und Therapie-Allergene <i>Test and Therapy Allergens</i> Dr. Susanne Kaul Klinische Allergologie <i>Clinical Allergy</i> Dr. Thomas Holzhauser Rekombinante Allergentherapeutika <i>Recombinant Allergen Therapeutics</i>	Dr. Jürgen Scherer Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen <i>Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations</i> Prof. Dr. Matthias Schweizer Nicht virale Gentransfer- Arzneimittel <i>Non-viral Gene Transfer Medicinal Products</i> Dr. Egbert Flory Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika <i>Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics</i> Prof. Dr. Ralf Tönjes Avitale Gewebe- zubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika <i>Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics</i> N. N. Virale Gentransfer- Arzneimittel <i>Viral Gene Transfer Medicinal Products</i>	Dr. Anneliese Hilger Gerinnungsprodukte I <i>Coagulation Products I</i> PD Dr. Johannes Dodd Gerinnungsprodukte II <i>Coagulation Products II</i> Dr. Gerrit Praefcke Chargenprüfung Blutprodukte, Logistik <i>Batch Release Blood Products, Logistics</i> PD Dr. Dorothea Stahl Transfusionsmedizin <i>Transfusion Medicine</i>
	Prof. Dr. Dr. Ute Modlich Gezielte Genmodifikation in Stammzellen <i>Targeted Gene Modification in Stem Cells</i>	N. N.	PD Dr. Zoé Waibler Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten <i>New Vaccination Strategies and Early Immune Responses</i>	Dr. Renate König Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen <i>Cellular Aspects of Pathogen-Host Interactions</i>

// DRITTMITTELPROJEKTE EXTERNALLY FUNDED PROJECTS //

BMG – Bundesministerium für Gesundheit
Federal Ministry of Health

9.769.105 Euro

Dr. Christoph Conrad	Regulatorische Initiativen zur Bekämpfung der Ebola-Epidemie	01.01.15 - 31.12.15
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Identifizierung und Charakterisierung antiviraler Substanzen gegen Zika-Viren	15.08.16 - 31.12.19
Prof. Dr. Eberhard Hildt PD Dr. Johannes Blümel	Sicherheit von Blutprodukten und Geweben hinsichtlich der Abwesenheit von Zika-Viren	01.04.16 - 31.03.19
Prof. Dr. Veronika von Messling	Sicherheit von Impfstoffen gegen Zika- und andere Flaviviren	01.12.16 - 30.11.21
Dr. Ursula Salge-Bartels	Qualität und Funktionalität von Thrombozytenkonzentraten	01.10.15 - 30.09.17
Prof. Dr. Barbara Schnierle Prof. Dr. Veronika von Messling Dr. Renate König	Validierung von prophylaktischen und therapeutischen Ansätzen gegen das Ebola-Virus	01.01.15 - 30.12.17
Prof. Dr. Rainer Seitz Dr. Christoph Conrad	Global Health Programme: Modul 1: Verfügbarkeit, Sicherheit und Qualität von Blut und Blutprodukten, Unterstützung des Aufbaus einer regulatorischen Struktur und ihrer Adaptation an Krisensituationen in den Partnerländern Modul 2: Regulatorische Schulungen und Beratungen im Bereich Impfstoffe und biomedizinische Therapeutika - Schwerpunkt klinische Studien	01.04.16 - 31.03.20
Dr. Gabriele Unger	WHO-Kollaborationszentrum für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika	01.01.15 - 30.06.17
Dr. Karin Weißer	Entwicklung eines PBTK-Modells für die Risikobewertung der Aluminium-exposition durch Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel	01.08.15 - 31.07.18
Prof. Dr. Ger van Zandbergen Prof. Dr. Stefan Vieths	Etablierung einer Bewertungssystematik für neuartige Adjuvanzen	01.07.15 - 30.06.18
Bettina Ziegele	Translation von regulatorischen Problembereichen der Arzneimittelentwicklung als Säule eines innovativen Beratungskonzeptes	01.09.16 - 31.08.17

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft
German Research Foundation

2.255.873 Euro

Dr. Zoltàn Ivics	Funktionelle Untersuchung der aus Transposons entstandenen, wirbeltier-spezifischen Gene Harbi1 und Naif1	01.10.15 - 30.09.18
Dr. Zoltàn Ivics	Generierung eines Fanconi-Anämie-Modells im Schwein durch fortschrittliches Genom-Engineering	15.02.15 - 14.02.18
Dr. Zoltàn Ivics	Therapeutischer Gentransfer mittels Sleeping Beauty Transposon-Vektoren - Präklinische Evaluierung der Effizienz und Biosicherheit in einem Morbus Gaucher-Mausmodell	01.01.16 - 31.12.18
Dr. Renate König	Untersuchung zu den zellulären Mechanismen der PQBP1-vermittelten innate Immunantwort auf HIV-1	01.09.16 - 31.08.19
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	Rückkehrstipendium Christian Schütz - Fortführung seiner wissenschaftlichen Arbeit in der Forschungsgruppe des Abteilungsleiters Immunologie	01.03.15 - 31.08.15
Prof. Dr. Ralf Tönjes	Biologie der xenogenen Zell-, Gewebe- und Organtransplantation von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung	01.07.16 - 30.06.20

Prof. Dr. Veronika von Messling	Intra- und Inter-Host Dynamik und genetische Plastizität von Morbilliviren	01.01.17 - 31.12.20
PD Dr. Zoe Waibler	Typ I Interferon-Rezeptor-vermittelte Immunmodulation in der Leber	01.01.15 - 31.12.17
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	Leishmania major: parasitengesteuerte Autophagie in humanen Wirtszellen	15.01.15 - 14.01.18
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	Paul-Ehrlich 2015: From Salvarsan to Personalised Medicine - Veranstaltung in Frankfurt am Main	22.11.15 - 24.11.15

EU – Europäische Union
European Union

2.202.653 Euro

PD Dr. Isabelle Bekerdjian-Ding Dr. Elisabeth Balks Dr. Andreas Reuter	VAC2VAC: Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing	01.03.16 - 28.02.21
Prof. Dr. Christian Buchholz	CARAT Chimeric antigen receptors for advanced therapies	01.01.16 - 31.12.19
Dr. Henriette Rau	Cost Action FA 1207: Towards control of avian coronaviruses - strategies for diagnosis, surveillance and vaccination	01.06.15 - 31.05.17
Dr. Ralf Wagner	Standardization and development of assays for assessment of influenza vaccine correlates of protection	01.03.15 - 28.02.20

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung
Federal Ministry of Education and Research

2.361.798 Euro

Dr. Elisabeth Balks Dr. Andreas Reuter	Entwicklung einer In-vitro-Methodik zum Ersatz des gesetzlich geforderten Tierversuches zur Prüfung von Rindertuberkulin	01.08.15 - 31.07.18
PD Dr. Isabelle Bekerdjian-Ding	Microbiological sensors in the lymphocyte response - Wissenschaftliche Veranstaltung	01.01.15 - 31.01.15
PD Dr. Isabelle Bekerdjian-Ding	Workshop zu Antibiotika-Resistenzen im Paul-Ehrlich-Institut	07.12.15 - 08.12.15
Dr. Christoph Conrad	DZIF Deutsches Zentrum für Infektionsforschung: OSRA Office for Scientific and Regulatory Advice	01.03.16 - 28.02.19
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Hepatitis B Cure - Entwicklung eines therapeutischen Vakzine gegen HBV auf der Basis HBV-Antigen-tragender zellpermeabler VLPs	01.01.16 - 31.12.18
Dr. Renate König Dr. Michael Mühlebach	TP01: Early correlates of protection in primary human cells TP03: Vaccine platform recombinant measles virus	01.01.16 - 31.12.18
Prof. Dr. Veronika von Messling	Animal facility to test vaccines and anti-virals against emerging infections under BSL-3/4 conditions	01.01.16 - 31.12.20
Dr. Stephan Scheurer	Untersuchung der Funktion von Lipid-Transferproteinen aus Weizen (TdLTP4) bei der Resistenz gegenüber Stressfaktoren, sowie als mögliche Nahrungsmittelallergene	01.07.16 - 30.06.18
Dr. Martina Schübler-Lenz	DKTK Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung: regulatorische Analyse und Optimierung der Translation von Entwicklungskandidaten	01.09.15 - 31.12.20

LOEWE Zentrum für Zell- und Gentherapie, Land Hessen

LOEWE Center for Cell and Gene Therapy Frankfurt, Federal State of Hesse

639.115 Euro

Dr. Tobias Abel Dr. Jessica Hartmann Dr. Niels Heinz Dr. Saskia Kohlscheen Dr. Alexander Muik Dr. Irene Schneider Dr. Qi Zhou	Insgesamt neun erfolgreiche Anträge zur Förderung von Projekten durch das Zentrum	01.01.16 - 31.12.16
Prof. Dr. Dr. Ute Modlich Prof. Dr. Christian Buchholz Dr. Zoltàn Ivics Dr. Alexander Muik	Leistungsorientierte Mittel	01.01.15 - 31.12.16

Stiftungen und andere Organisationen

Foundations and other organisation

748.746 Euro

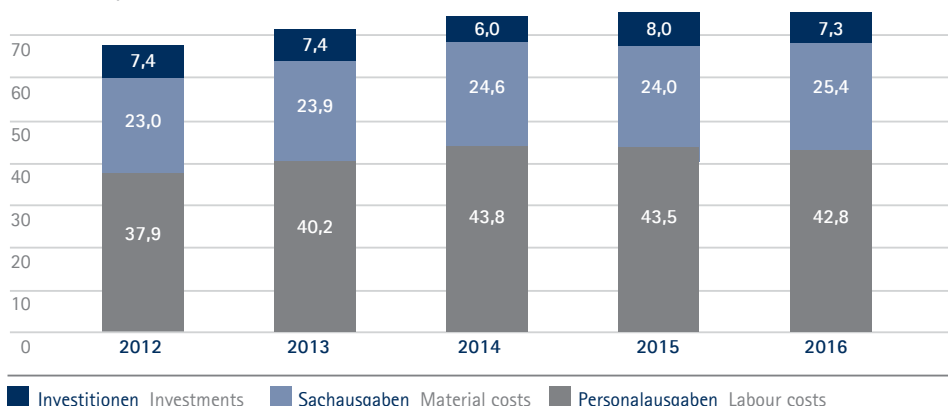
BGAG Stiftung Walther Hesselbach		
PD Dr. Zoe Waibler	Analyse der Organspezifität des poly I:C induzierten Leberschadens	01.01.16 - 31.01.17
CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Ministry of Science and Technology of Brazil		
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	Promotionsstipendium Stephan Alberto Machado de Oliveira - Exploring the mechanisms of HIV-1 - Leishmania co-infection in human primary macrophages	01.04.15 - 31.03.16
Deutsche Krebshilfe		
Dr. Christian Schütz	Selektive Rekrutierung und Umlenkung antigenspezifischer T-Zellen zur Eliminierung von Tumorzellen mittels eines nanopartikelbasierten Ansatzes	01.03.16 - 28.02.19
DAAD Deutscher Akademischer Austauschdienst		
PD Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding	Stipendium Hussein Ibrahim beim "German Egyptian Research Long-term Scholarship (GERLS) Programme 2015"	01.04.16 - 31.03.17
Dr. Masako Toda	Forschungsstipendium Dr. Jonathan Emiliano Laino - Epicutaneous immunotherapy with toll-like receptor 2/7 dual ligand to treat birch pollen allergy	01.10.16 - 30.09.17
Prof. Dr. Stefan Vieths Dr. Masako Toda	Forschungsstipendium Frank Eliezer Blanco Perez - Investigation of cellular and molecular mechanisms of experimental allergic enteropathy	01.10.15 - 30.09.17
EAACI European Academy of Allergy & Clinical Immunology		
Dr. Stephan Scheurer	Stipendium Laura Pedraza - Evaluation of Allergenicity and Immunogenicity of lipid-transfer-proteins LTP1 and LTP2 from tomato seeds and peel	01.09.16 - 30.11.16
ISBT International Society of Blood Transfusion		
Dr. Eva Spindler-Raffel	Development of WHO Repository for red blood cell-transfusion relevant bacterial reference strains	01.06.16 - 31.03.18
Motoneuron Disease Association		
Prof. Dr. Gerald G. Schumann	The role of endogenous transposable elements in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis ALS	01.11.15 - 31.10.18
Wilhelm Sander-Stiftung		
Prof. Dr. Christian Buchholz	Zielgenaue Anlieferung von Immuncheckpoint-Inhibitoren ins Tumorgewebe	01.10.16 - 30.09.18
WHO World Health Organization		
Dr. Beate Krämer	Performance of a feasibility study to determine the potency of rabies vaccines for human use by a serological method	20.07.15 - 31.12.15

Die Summen entsprechen der Höhe der in 2015/16 eingeworbenen Drittmittel. The totals represent the amount external funding obtained in 2015/16.

// HAUSHALT / FINANZEN PROCUREMENT / FINANCES //

Ist-Ausgaben 2012 bis 2016 (Angaben in Millionen Euro)

Actual expenditure 2012 to 2016 (in millions of euros)



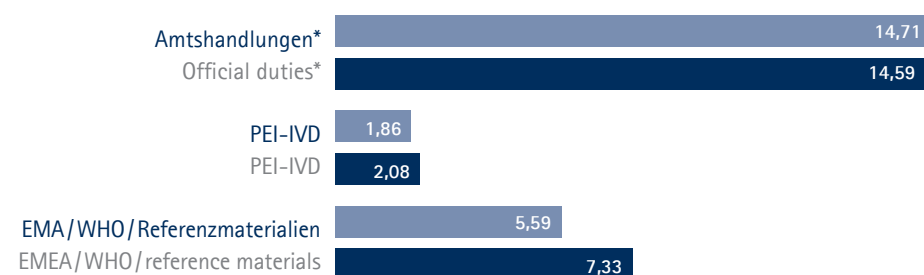
151

Millionen Euro Ausgaben hatte das PEI 2015/16. Höhere Sach- und Investitionsausgaben führten zu steigenden Ausgaben. Die Personalkosten konnten dagegen gesenkt werden.

The PEI spent 151 million euros in 2015/16. Higher labour and leasing costs led to a rise in expenditure.

Einnahmen 2015/16 (Angaben in Millionen Euro)

Revenues 2015/16 (in millions of euros)



46

Millionen Euro Gesamteinnahmen hatte das PEI 2015/16.

46 million euros is how much the PEI received in total revenues in 2015/16.

■ 2015 ■ 2016 * beispielsweise Zulassungen und Chargenprüfungen * e.g. marketing authorisations and batch testing

Beschaffung 2015/16

Procurement 2015/16

	2015	2016	Total
Aufträge Contracts	8.377	8.146	16.523
Volumen in Millionen Euro Volume in millions of euros	12,7	13,5	26,2
Ausschreibungen Tenders	21	26	47
davon EU-Ausschreibungen EU Tenders	9	6	15
Rechnungen Invoices	11.153	10.908	22.061
Auszahlungs- und Annahmebelege	22.295	23.761	46.056
Confirmations of cash outflow and receipts of acceptance			

47

Ausschreibungen, davon 15 EU-weit. 47 Tenders, 15 were EU tenders.

Drittmittel 2015/16 (Angaben in Millionen Euro)

Externally funded Projects 2015/16 (in millions of euros)



10

Millionen Euro mehr Drittmittel wurden 2015/16 eingeworben.

10 million euros more external funding was obtained in 2015/16.

// LEISTUNGEN PERFORMANCE //

Abgeschlossene Verfahren <i>Completed procedures</i>	2015	2016
Zulassungsverfahren von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren <i>Marketing authorisation procedures for medicinal products for human or veterinary use</i>		
Gesamt <i>Total</i>	115	130
Zulassungsentscheidung im zentralisierten europäischen Verfahren <i>Marketing authorisation decisions in the centralised European procedure</i>		
Gesamt <i>Total</i>	26	22
a) PEI Berichterstatter oder Mitberichterstatter <i>Rapporteur or Co-Rapporteur</i>	9	6
b) PEI kommentierende Behörde <i>Concerned Member State CMS</i>	17	16
Zulassungsentscheidung auf Basis von Zulassungen in EG- oder EWR-Mitgliedstaaten - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren <i>Marketing authorisation decisions based on marketing authorisations in EC or EEA member states - Mutual Recognition MR and Decentralised procedures DC</i>		
Gesamt <i>Total</i>	28	29
a) PEI Berichterstatter <i>Reference Member State RMS</i>	12	12
b) PEI anerkennende Behörde <i>Concerned Member State CMS</i>	16	17
Zulassungsentscheidung im nationalen Verfahren <i>Marketing authorisation decision in the national procedure</i>		
Gesamt <i>Total</i>	36	65
a) Nationales Zulassungsverfahren für Originalhersteller <i>National marketing authorisation procedure for original manufacturers</i>	14	35
b) Nationales Zulassungsverfahren für Parallelimporte <i>National marketing authorisation procedure for parallel imports</i>	22	30
Genehmigungen von Gewebezubereitungen und Arzneimitteln für neuartige Therapien ATMP <i>Approval of tissue preparations and Advanced Therapy Medicinal Products ATMP</i>		
Gesamt <i>Total</i>	25	14
a) Genehmigungsverfahren für Arzneimittel für neuartige Therapien nach § 4b AMG <i>Authorisation of ATMP pursuant to section 4b Medicinal Products Act</i>	3	4
b) Genehmigungsverfahren für Gewebezubereitungen nach § 21a AMG <i>Authorisation of ATMP pursuant to section 21a Medicinal Products Act</i>	22	10

Abgeschlossene Verfahren <i>Completed procedures</i>	2015	2016
--	------	------

Folgeverfahren: Entscheidungen über Verfahren nach der Zulassung
Subsequent procedures: decisions on procedures after the marketing authorisation

Gesamt <i>Total</i>	546	608
----------------------------	------------	------------

Bericht- oder Mitberichterstatte für im zentralisierten europäischen Verfahren zugelassene Arzneimittel
Rapporteur or Co-Rapporteur for medicinal products authorised in the centralised European procedure

Gesamt <i>Total</i>	182	174
a) Erweiterung der Zulassung <i>Extension</i>	3	3
b) Verlängerung der Zulassung <i>Renewal</i>	6	7
c) Typ-II-Änderungsanzeigen <i>Type II variations incl. Grouping, Worksharing</i>	112	127
d) Auflagenerfüllung <i>Post authorisation measures</i>	61	37

Berichterstatte oder anerkennende Behörde für im MR- oder DC-Verfahren zugelassene Arzneimittel
Rapporteur or recognising agency for medicinal products authorised in the MR or DC procedure

Gesamt <i>Total</i>	146	143
a) Verlängerung der Zulassung <i>Renewal</i>	13	11
b) Typ-II-Änderungsanzeigen <i>Type II variations incl. Grouping, Worksharing</i>	133	132

Im nationalen Verfahren zugelassene Arzneimittel
Medicinal products authorised in the national procedure

Gesamt <i>Total</i>	114	136
a) Verlängerung der Zulassung <i>Renewal</i>	15	27
b) Zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen und Typ II <i>Notifications of variations which require approval/Type II variations incl. Grouping, Worksharing</i>	99	109
Gesamt <i>Total</i>	104	155
a) Genehmigungspflichtige Änderungsanzeigen für Genehmigungen nach § 4b AMG <i>Variations to ATMP authorisations pursuant to section 4b Medicinal Product Act which require approval</i>	13	9
b) Genehmigungspflichtige Änderungsanzeigen für Genehmigungen nach § 21 a AMG <i>Variations to authorisations pursuant to section 21a Medicinal Product Act which require approval</i>	91	146

Weitere Aufgaben bei der Zulassung von Humanarzneimitteln

*Other duties in connection with the marketing authorisation of medicinal products for human use*Bewertung von Pädiatrischen Prüfplänen PIP *Assessment of Paediatric Investigation Plans PIPs*

Gesamt <i>Total</i>	172	284
a) PEI Berichterstatter <i>Rapporteur</i>	42	93
b) PEI Gutachter <i>Peer Reviewer</i>	27	75
c) PEI kommentierende Behörde <i>Concerned Member State CMS</i>	103	116

Bewertung und jährliche Neubewertung bei (Re-)Zertifizierung von Plasma Master Files PMFs

Assessment and annual reassessment in connection with the (re-)certification of Plasma Master Files PMFs

Gesamt <i>Total</i>	12	8
a) PEI Berichterstatter <i>Co-ordinator</i>	5	3
b) PEI <i>Peer Reviewer</i>	7	5

Pharmakovigilanz

Pharmacovigilance

Gesamt <i>Total</i>	28.329	32.349
---------------------	--------	--------

Bewertung regelmäßig aktualisierter Berichte pharmazeutischer Unternehmer zur Unbedenklichkeit

Assessment of regularly updated safety reports - Periodic Safety Update Report PSUR

Gesamt <i>Total</i>	269	525
a) PSURs für im zentralisierten Verfahren zugelassene Arzneimittel <i>PSURs for medicinal products authorised in the centralised procedure</i>	91	248
b) PSURs für im Verfahren der gegenseitigen Annerkennung zugelassene Arzneimittel <i>PSURs for medicinal products authorised in the mutual recognition procedure</i>	98	90
c) PSURs für national zugelassene Arzneimittel <i>PSURs for nationally authorised medicinal products</i>	80	187

Bewertung jährlicher Berichte zur Unbedenklichkeit von Humanarzneimitteln während der klinischen Prüfung

Assessment of annual reports on the safety of medicinal products undergoing clinical trials - Annual Safety Reports ASRs

Gesamt <i>Total</i>	632	986
Erfassung und Risikobewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen UAW <i>Recording and risk assessment of Adverse Drug Reactions ADRs</i>		
Gesamt <i>Total</i>	27.428	30.838
a) Humanarzneimittel <i>Medicinal products for human use</i>	26.370	29.739
b) Mittel zur Anwendung bei Tieren <i>Products for veterinary use</i>	1.058	1.099

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 <i>Total</i>	346	408
a) Bewertung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln <i>Assessment and decision on applications for the approval of clinical trials of medicinal products for human use</i>	327	340
b) Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Versuche / Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren <i>Participation in the approval of laboratory trials / field trials of products for veterinary use</i>	19	68

Wissenschaftliche Beratung *Scientific Advice*

Gesamt <i>Total</i>	209	316
a) Nationale wissenschaftliche Beratungsgespräche <i>National scientific advice</i>	109	188
b) Europäischer Scientific Advice der EMA <i>European scientific advice / protocol assistance by the EMA</i>	51	49
c) Wissenschaftliche Beratung koordiniert vom Innovationsbüro <i>Scientific Advice coordinated by the Innovation Office</i>	49	79

Abgeschlossene Verfahren <i>Completed procedures</i>	2015	2016
--	------	------

Inspektionen *Inspections*

Gesamt <i>Total</i>	273	235
---------------------	-----	-----

Inspektionen im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur EMA *Inspections on behalf of the European Medicines Agency EMA*

Gesamt <i>Total</i>	69	69
a) GCP-Inspektionen <i>Good Clinical Practice Inspections</i>	12	19
b) GMP-Inspektionen <i>Good Manufacturing Practice Inspections</i>	1	2
c) PMF-Inspektionen <i>Plasma Master File Inspections</i>	52	42
d) PhV-Pharmakovigilanz-Inspektionen <i>Pharmacovigilance Inspections</i>	4	6

Nationale Inspektionen: Sachverständige der zuständigen Landesbehörden *Participation as an expert in national inspections by the competent authorities*

Gesamt <i>Total</i>	189	158
a) Herstellungserlaubnis und Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, Be- oder Verarbeitung von Gewebe- oder Gewebezubereitungen <i>Manufacturing authorisation and authorisation for the procurement of tissues, for the processing of tissue or tissue preparations</i>	25	24
b) Ausstellung von Zertifikaten und Einfuhrerlaubnissen für Arzneimittel und Wirkstoffe und für Gewebe und bestimmte Gewebezubereitungen <i>Import authorisations and certificates for medicinal products and active substances, for tissues and specific tissue preparations</i>	50	29
c) Routineinspektionen <i>Routine inspections</i>	114	105

Nationale Inspektionen unter Leitung des PEI *National inspections, conducted by PEI*

Gesamt <i>Total</i>	15	8
a) Genehmigung klinischer Prüfungen <i>Approval of clinical trials</i>	0	0
b) Zulassungsbezogene Inspektionen <i>Marketing authorisation-related Inspections</i>	0	0
c) Pharmakovigilanz-Inspektionen <i>Pharmacovigilance Inspections</i>	15	8

Chargenfreigabe *Batch release*

Gesamt <i>Total</i>	12.293	12.293
a) Chargenfreigabe auf Basis von experimentellen Untersuchungen <i>Batch release based on experimental studies</i>	4.812	4.642
b) Chargenfreigabe durch Anerkennung der Prüfungen anderer EU-Mitglied-/EWR-Vertragsstaaten <i>Batch release based on tests performed by other EU/EEA member states</i>	7.812	7.652

// CHARGENFREIGABE EXPERIMENTELL BATCH RELEASE EXPERIMENTAL //

ABTEILUNG DIVISION	FACHGEBIETE SECTIONS	EXPERIMENTELLE CHARGENPRÜFUNG FÜR EXPERIMENTAL BATCH TESTING FOR	CHARGEN BATCHES	
			2015	2016
Mikrobiologie Microbiology	Mikrobiologische Impfstoffe Microbiological Vaccines	- Mit den Komponenten with the components: Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis, Pertussis, Haemophilus Influenzae Typ B – HIB, Hepatitis B - Pneumokokken, konjugiert pneumococcus conjugated - Typhus	165	294
			6	13
Virologie Virology	Virale Impfstoffe Viral Vaccines	- Hepatitis A / B - Humane Papillomviren HPV human papillomavirus - Masern, Mumps, Röteln, Windpocken measles, mumps, rubella - Japanische Enzephalitis Japanese encephalitis - Influenza - Tollwut rabies - Viruskomponente Kombinationsimpfstoffe virus component of combined vaccination: Poliomyelitis, Hepatitis B	432	326
			64	85
Immunologie Immunology	Mono- und polyklonale Antikörper Mono and polyclonal Antibodies	- Immunsera immunosera - Immunglobuline immunoglobulines - Intravenös/Intramuskulär intravenous/intramuscular - Spezifisch und allgemein specific and general	407	383
			15	62
Allergologie Allergy	Chargenprüfung und Allergenanalytik Batch Control and Allergen Analytics	- Testallergene test allergens - Therapieallergene therapy allergens	1.564	1.396
Hämatologie/ Transfusions- medizin Haematology/ Transfusion Medicine	Chargenprüfung, Blutprodukte, Logistik Batch Release, Blood Products, Logi- stics	- Albumin - a1-Proteinaseinhibitor - Antithrombin - C1-Esterase-Inhibitor - Blutgerinnungsfaktor blood factor VII, VIII, IX, X, XIII - Fibrinkleber fibrin glue - Fibrinogen - Prothrombinkomplex-Konzentrat prothrombin complex concentrate - Protein C - SD-Plasma - Von-Willebrand-Faktor	1.379	1.152
			369	329
Veterinär- medizin Veterinary Medicine	Internationale Zusammenarbeit und Chargenprüfung Geflügelviren International Collaboration and Batch Control, Poultry Viruses	- Newcastle Disease – Geflügel poultry - Paramyxovirus Pigeon Disease – Tauben pigeons	582	426
	Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use	- Infektiöse Bovine Rhinotracheitis – Rind infectious bovine rhinotracheitis – cattle - Influenza rekombinant – Pferd influenza recombinant – horse - Leptospiren – Tier leptospira – animal - Mykoplasmen – Tier mycoplasma – animal - Pilze – Tier fungus – animal - Rotlauf – Schwein red murrain – swine - Salmonellen – Geflügel und Schwein salmonella – poultry and swine - Tierversuch: Japanische Enzephalitis – Mensch animal testing: Japanese encephalitis – human - Tollwut – Mensch und Tier rabies human and animal		

■ Chargenfreigabe als offizielles medizinisches Kontrolllabor Batch Release as Official Medicines Control Laboratory OMCL

■ Nationale Chargenfreigabe für Deutschland National Batch Release for Germany

// PUBLIKATIONEN 2015 PUBLICATIONS 2015 //

- Anliker B, Renner M, Schweizer M (2015): *Genetisch modifizierte Zellen zur Therapie verschiedener Erkrankungen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1274–1280.
- Bakker AC, Langer B (2015): *Zelltherapeutika - eine innovative Therapieoption in der Ophthalmologie: Stammzellen zur Behandlung von Hornhauterkrankungen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1259–1264.
- Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, Salt LJ, Hourihane JO, Asero R, Belohlavkova S, Kowalski M, de Blay F, Papadopoulos NG, Clausen M, Knulst AC, Roberts G, Popov T, Sprickelman AB, Dubkaiene R, Vieths S, van Ree R, Crevel R, Mills EN (2015): *How much is too much?: Threshold dose distributions for 5 food allergens*. J Allergy Clin Immunol 135: 964–971.
- Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, Seneviratne S, Hanschmann KM, Vogel L, Bures P, Fritsche P, Summers C, Knulst AC, Le TM, Reig I, Papadopoulos NG, Sinanotis A, Belohlavkova S, Popov T, Kralimarkova T, de Blay F, Purohit A, Clausen M, Kowalski ML, Asero R, Dubakiene R, Barreales L, Clare Mills EN, van Ree R, Vieths S (2015): *IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study*. Allergy 70: 391–407.
- Basnyat B, Dalton HR, Kamar N, Rein DB, Labrique A, Farrar J, Piot P, Aggarwal R, Krain LJ, Pischke S, Isopet J, Kmush BL, Heaney CD, Wedemeyer H, Jones ML, Shih J W-K, Wu T, Zhang J, Xia X-S, Baylis SA, Nelson KE (2015): *Nepali earthquakes and the risk of an epidemic of hepatitis E*. The Lancet 385: 2572–2573.
- Baylis SA, Chudy M, Nübling CM (2015): *Standardization of NAT for Blood-Borne Pathogens*. Transfus Med Hemother 42: 211–218.
- Baylis SA, Crossan C, Corman VM, Blümel J, Scobie L, Dalton HR (2015): *Unusual serological response to hepatitis E virus in plasma donors consistent with re-infection*. Vox Sang 109: 406–409.
- Behr-Gross ME, Daas A, Eulig-Wien A, Christians S (2015): *Establishment of the human albumin for electrophoresis Ph. Eur. BRP batches 3 and 4*. Pharmeur Bio Sci Notes 2015: 181–189.
- Behrendorf-Nicol HA, Weisser K, Krämer B (2015): *„BINACLE“ assay for in vitro detection of active tetanus neurotoxin in toxoids*. ALTEX 32: 137–142.
- Beinlich P, Müller-Berghaus J, Sudhop T, Vieths S, Broich K (2015): *Zusammenspiel zwischen Zulassung und Nutzenbewertung von Arzneimitteln*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 227–231.
- Bekeredjian-Ding I, Stein C, Uebele J (2015): *The Innate Immune Response Against Staphylococcus aureus*. Curr Top Microbiol Immunol Dec 15 [Epub ahead of print].
- Bellac CL, Hottiger T, Jutzi MP, Bögli-Stuber K, Sängler M, Hanschmann KM, Keller-Stanislawski B, Funk MB (2015): *The role of isoagglutinins in intravenous immunoglobulin-related hemolysis*. Transfusion 55: S13–S22.
- Berger K, Schopohl D, Hilger A, Behr Gross ME, Giangrande P, Peyvandi F, Seitz R, Schramm W (2015): *Research in haemophilia B - approaching the request for high evidence levels in a rare disease*. Haemophilia 21: 4–20.
- Bernau M, Kremer PV, Pappenberger E, Kreuzer LS, Cussler K, Hoffmann A, Scholz AM (2015): *Safety testing of veterinary vaccines using magnetic resonance imaging in pigs*. ALTEX 32: 51–58.
- Blanc F, Bernard H, Ah-Leung S, Przybylski-Nicaise L, Skov PS, Purohit A, de Blay F, Ballmer-Weber B, Fritsche P, Rivas MF, Reig I, Sinanotis A, Vassilopoulos E, Hoffmann-Sommergruber K, Vieths S, Rigby N, Mills C, Adel-Patient K (2015): *Further studies on the biological activity of hazelnut allergens*. Clin Transl Allergy 5: 26.
- Blümel J, Roush D (2015): *2013 viral clearance symposia - session 5. Conference summary: key discussion and outcomes, pending questions, and proposed experiments*. PDA J Pharm Sci Technol 69: 206–210.
- Blümel J, Tounekti O (2015): *Session 4: overall integrated viral clearance and adventitious agents strategy*. PDA J Pharm Sci Technol 69: 195–205.
- Brendel C, Goebel B, Daniela A, Brugman M, Kneissl S, Schwäble J, Kaufmann KB, Müller-Kuller U, Kunkel H, Chen-Wichmann L, Abel T, Serve H, Bystrykh L, Buchholz CJ, Grez M (2015): *CD133-targeted Gene Transfer Into Long-term Repopulating Hematopoietic Stem Cells*. Mol Ther 23: 63–70.
- Buchholz CJ, Friedel T, Büning H (2015): *Surface-Engineered Viral Vectors for Selective and Cell Type-Specific Gene Delivery*. Trends Biotechnol 33: 777–790.
- Celis P, Ferry N, Hystad M, Schübler-Lenz M, Doevendans PA, Flory E, Beuneu C, Reischl I, Salmikangas P (2015): *Advanced Therapy Medicinal Products: How to Bring Cell-Based Medicinal Products Successfully to the Market - Report from the CAT-DGTI-GSCN Workshop at the DGTI Annual Meeting 2014*. Transfus Med Hemother 42: 194–199.

Chamoun-Emanuelli AM, Wright G, Smith R 3rd, Münch RC, Buchholz CJ, Chen Z (2015): *In vitro incorporation of a cell-binding protein to a lentiviral vector using an engineered split intein enables targeted delivery of genetic cargo.* **Biotechnol Bioeng** 112: 2611–2617.

Chen RT, Carbery B, Mac L, Berns KI, Chapman L, Condit RC, Excler JL, Gurwith M, Hendry M, Khan AS, Khuri-Bulos N, Klug B, Robertson JS, Seligman SJ, Sheets R, Williamson AL (2015): *The Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG).* **Vaccine** 33: 73–75.

Cichutek K, Scherer J, Conrad C, Heininger U, Spiess H: *Historie und Zukunft von Schutzimpfungen.* In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), *Impfkompendium. 8., vollst. überarb. Aufl., Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. S. 28–34, ISBN 978–3–13–498908–3*

Crauwels P, Bohn R, Thomas M, Gottwalt S, Jäckel F, Krämer S, Bank E, Tenzer S, Walther P, Bastian M, van Zandbergen G (2015): *Apoptotic-like Leishmania exploit the host's autophagy machinery to reduce T-cell 1 mediated parasite elimination.* **Autophagy** 11: 285–297.

CuBler K, Schwedinger E, Sauter-Louis C, Kappe E (2015): *Bovine Neonatale Panzytopenie: Deutlicher Rückgang der Fälle, aber noch keine Entwarnung für die betroffenen Betriebe.* **DTBI: 841–846.**

Dahl M, Doyle A, Olsson K, Månsson JE, Marques AR, Mirzaian M, Aerts JM, Ehinger M, Rothe M, Modlich U, Schambach A, Karlsson S (2015): *Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice.* **Mol Ther** 23: 835–844.

Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, Bures P, Clausen M, Dubakiene R, Gislason D, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Knulst AC, Kralimarkova T, Le TM, Lovegrove A, Marsh J, Papadopoulos NG, Popov T, Del Prado N, Purohit A, Reese G, Reig I, Seneviratne SL, Sinanotis A, Versteeg SA, Vieths S, Zwinderman AH, Mills C, Lidholm J, Hoffmann-Sommergruber K, Fernández-Rivas M, Ballmer-Weber B, van Ree R (2015): *Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey.* **J Allergy Clin Immunol** 136: 382–391.

Dehus O, Zimmer J, Döring S, Führer F, Hanschmann KM, Holzhauser T, Neske F, Strecker D, Trösemeier JH, Vieths S, Kaul S (2015): *Development and in-house validation of an allergen-specific ELISA for quantification of Bet v 4 in diagnostic and therapeutic birch allergen products.* **Anal Bioanal Chem** 407: 1673–1683.

Diesinger C, Heymans L (2015): *Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 6: 3–9.

Dietzel E, Kolesnikova L, Sawatsky B, Heiner A, Weis M, Kobinger GP, Becker S, von Messling V, Maisner A (2015): *Nipah Virus Matrix Protein Influences Fusogenicity and Is Essential for Particle Infectivity and Stability.* **J Virol** 90: 2514–2522.

Dodt J, Hubbard AR, Wicks SJ, Gray E, Neugebauer B, Charton E, Silvester G (2015): *Potency determination of factor VIII and factor IX for new product labeling and postinfusion testing: challenges for caregivers and regulators.* **Haemophilia** 21: 543–549.

Drechsel-Bäuerle U (2015): *Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 6: 21–23.

Eberhardt CS, Haas JP, Girschick H, Schwarz T, Morbach H, Rösen-Wolff A, Foell D, Dannecker G, Schepp C, Ganser G, Honke N, Eggermann T, Müller-Berghaus J, Wagner N, Ohl K, Tenbrock K (2015): *No association of IL-12p40 pro1.1 polymorphism with juvenile idiopathic arthritis.* **Pediatr Rheumatol Online J** 13: 61.

Enkirch T, von Messling V (2015): *Ferret models of viral pathogenesis.* **Virology** 479–480: 259–270.

Félez-Sánchez M, Trösemeier JH, Bedhomme S, González-Bravo MI, Kamp C, Bravo IG (2015): *Cancer, Warts or Asymptomatic Infections: Clinical Presentation Matches Codon Usage Preferences in Human Papillomaviruses.* **Genome Biol Evol** 7: 2117–2135.

Fernández-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, Fritsche P, Vázquez-Cortés S, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Clausen M, Gislason D, Sinanotis A, Kompoti E, Le TM, Knulst AC, Purohit A, de Blay F, Kralimarkova T, Popov T, Asero R, Belohlavkova S, Seneviratne SL, Dubakiene R, Lidholm J, Hoffmann-Sommergruber K, Burney P, Crevel R, Brill M, Fernández-Pérez C, Vieths S, Clare Mills EN, van Ree R, Ballmer-Weber BK (2015): *The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology.* **Allergy** 70: 576–584.

Flory E, Gasparini P, Jekerle V, Palomäki T, Celis P, Borá T, McBlane JW, Borg JJ, Kyselovic J, Lipnik-Stangelj M, Maimets T, Menezes-Ferreira M, Pante G, Prilla S, Riekstina U, Schneider CK, Tsiptsoglou A, Salmikangas P (2015): *Regulatory viewpoints on the development of advanced stem cell-based medicinal products in light of the first EU-approved stem cell product.* **Cell & Gene Therapy Insights** 1: 109–127.

Friedel T, Hanisch LJ, Muth A, Honegger A, Abken H, Plückthun A, Buchholz CJ, Schneider IC (2015): *Receptor-targeted lentiviral vectors are exceptionally sensitive toward the biophysical properties of the displayed single-chain Fv.* **Protein Eng Des Sel** 28: 93–106.

- Funk MB, Bausback-Schomakers S, Hanschmann KM, Gerhards B, Kuhn K, Krackhardt B (2015): *Gewichtsentwicklung im frühen Grundschulalter: Prävalenz, Inzidenz und Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1110–1117.
- Funk MB, Frech M, Lohmann A, Keller-Stanislawski B (2015): *Recht – Hämovigilanz: Überblick über die gesetzlichen Vorgaben gegenüber der Bundesoberbehörde in Deutschland*. Transfusionsmedizin 5: 102–107.
- Funk MB, Frech M, Spranger R, Keller-Stanislawski B (2015): *Überwachung der Sicherheit von Zelltherapeutika (CBMPs)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1239–1246.
- Funk MB, Heiden M, Volkers P, Lohmann A, Keller-Stanislawski B (2015): *Evaluation of Risk Minimisation Measures for Blood Components – Based on Reporting Rates of Transfusion-Transmitted Reactions (1997–2013)*. Transfus Med Hemother 42: 240–246.
- Gallus S, Hallström BM, Kumar V, Dodt WG, Janke A, Schumann GG, Nilsson MA (2015): *Evolutionary histories of transposable elements in the genome of the largest living marsupial carnivore, the Tasmanian devil*. Mol Biol Evol 32: 1268–1283.
- Godehardt AW, Rodrigues Costa M, Tönjes RR (2015): *Review on porcine endogenous retrovirus detection assays-impact on quality and safety of xenotransplants*. Xenotransplantation 22: 95–101.
- Godehardt AW, Schilling-Leib D, Sanzenbacher R, Tönjes RR (2015): *Xenogene Zelltherapeutika: Behandlung von Typ 1 Diabetes mittels porciner Pankreasinseln und -inselnzellen*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1281–1288.
- Godehardt AW, Tönjes RR (2015): *Transcriptome analysis for comprehensive profiling of quality and safety of pig cells. Symposium on Xenotransplantation*. Xenotransplantation 22: 161.
- Grandi FC, Rosser JM, Newkirk SJ, Yin J, Jiang X, Xing Z, Whitmore L, Bashir S, Ivics Z, Izsvák Z, Ye P, Yu YE, An W (2015): *Retrotransposition creates sloping shores: a graded influence of hypomethylated CpG islands on flanking CpG sites*. Genome Res 25: 1135–1146.
- Grote A: *Inklusion im Öffentlichen Dienst: Beispiel Paul-Ehrlich-Institut*. In: Degener T, Diehl E (Hrsg.), Handbuch Behindertenrechtskonvention. Teilhabe als Menschenrecht, Inklusion als gesellschaftliche Aufgabe. Bonn: Bundeszentrale für politische Bildung, 2015. S. 124 ff.
- Grote A: *InkA – Gleichberechtigter Zugang zur dualen Berufsausbildung von Jugendlichen mit und ohne Behinderung*. In: Erdsiek-Rave U, John-Ohnesorg M (Hrsg.), Inklusion in der beruflichen Ausbildung. Berlin: Friedrich-Ebert-Stiftung, 2015. S. 89–94, ISBN 978–3–95861–093–4
- Gürtler L, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gärtner B, Gröner A, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Pauli G, Schlenkrich U, Schottstedt V, Seitz R, Strobel J, Willkommen H (2015): *Humanes Immunschwächevirus (HIV)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1351–1370.
- Habermeyer M, Roth A, Guth S, Diel P, Engel KH, Epe B, Fürst P, Heinz V, Humpf HU, Joost HG, Knorr D, de Kok T, Kulling S, Lampen A, Marko D, Rechkemmer G, Rietjens I, Stadler RH, Vieths S, Vogel R, Steinberg P, Eisenbrand G (2015): *Nitrate and nitrite in the diet: How to assess their benefit and risk for human health*. Mol Nutr Food Res 59: 106–128.
- Hafner-Blumenstiel V, Mentzer D, Weisser K (2015): *Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen unter intravenöser Therapie mit monoklonalen Antikörpern*. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 6: 15–22.
- Hardes K, Becker GL, Lu Y, Dahms SO, Köhler S, Beyer W, Sandvig K, Yamamoto H, Lindberg I, Walz L, von Messling V, Than ME, Garten W, Steinmetzer T (2015): *Novel Furin Inhibitors with Potent Anti-infectious Activity*. ChemMedChem 10: 1218–1231.
- Heiden M, Seitz R: *Regulatorische Aspekte: Anwendung am Menschen*. In: Herr W, Theobald M, Ehninger G, Einsele H, Meyer RG (Hrsg.), Hämatopoetische Stammzellen: Grundlagen und klinische Einsatzgebiete. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 2015. S. 28–29, ISBN 978–3–7691–0584–1
- Heininger U, Keller-Stanislawski B: *Schwangerschaft*. In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), Impfkompodium. 8., vollst. überarb. Aufl., Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. S. 334–338, ISBN 978–3–13–498908–3
- Heinz N, Ehrnström B, Schambach A, Schwarzer A, Modlich U, Schiedlmeier B (2015): *Comparison of Different Cytokine Conditions Reveals Resveratrol as a New Molecule for Ex Vivo Cultivation of Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem Cells*. Stem Cells Transl Med 4: 1064–1072.
- Heslop JA, Hammond TG, Santeramo I, Tort Piella A, Hopp I, Zhou J, Baty R, Graziano EI, Proto Marco B, Caron A, Sköld P, Andrews PW, Baxter MA, Hay DC, Hamdam J, Sharpe ME, Patel S, Jones DR, Reinhardt J, Danen EH, Ben-David U, Stacey G, Björquist P, Piner J, Mills J, Rowe C, Pellegrini G, Sethu S, Antoine DJ, Cross MJ, Murray P, Williams DP, Kitteringham NR, Goldring CE, Park BK (2015): *Concise Review: Workshop Review: Understanding and Assessing the Risks of Stem Cell-Based Therapies*. Stem Cells Transl Med 4: 389–400.

- Hinz T, Cichutek K (2015): *Special aspects concerning the marketing authorization of RNA-based medicines.*
Pharmakon 3: 309–316.
- Hirschfeld J, Dommisch H, Skora P, Horvath G, Latz E, Hoerauf A, Waller T, Kawai T, Jepsen S, Deschner J, Bekereditian-Ding I (2015): *Neutrophil extracellular trap formation in supragingival biofilms.*
Int J Med Microbiol 305: 453–463.
- Ho MM, Baca-Estrada M, Conrad C, Karikari-Boateng E, Kang HN (2015): *Implementation workshop of WHO guidelines on evaluation of malaria vaccines: Current regulatory concepts and issues related to vaccine quality, Pretoria, South Africa 07 Nov 2014.*
Vaccine 33: 4359–4364.
- Höper D, Freuling CM, Müller T, Hanke D, von Messling V, Duchow K, Beer M, Mettenleiter TC (2015): *High definition viral vaccine strain identity and stability testing using full-genome population data – The next generation of vaccine quality control.*
Vaccine 33: 5829–5837.
- Hoffmann A, Schwedinger E, Werner G, Cußler K (2015): *Pharmakovigilanz-report Tierimpfstoffe: Analyse der Nebenwirkungsmeldungen in den Jahren 2013 und 2014.*
DTBI: 1564–1568.
- Holznagel E, Yutzy E, Kruip C, Bierke P, Schulz-Schaeffer W, Löwer J (2015): *Foodborne-transmitted BSE prions ascend in afferent neurons to the simian CNS and spread to tonsils and spleen at a late stage of the incubation period.*
J Infect Dis 212: 1459–1468.
- Hoseini SS, Hapke M, Herbst J, Wedekind D, Baumann R, Heinz N, Schiedlmeier B, Vignali DA, van den Brink MR, Schambach A, Blazar BR, Sauer MG (2015): *Inducible T-cell receptor expression in precursor T cells for leukemia control.*
Leukemia 29: 1530–1542.
- Husslik F, Hanschmann KM, Krämer A, Seutter von Loetzen C, Schweimer K, Bellinghausen I, Treudler R, Simon JC, Vogel L, Völker E, Randow S, Reuter A, Rösch P, Vieths S, Holzhauser T, Schiller D (2015): *Folded or Not? Tracking Bet v 1 Conformation in Recombinant Allergen Preparations.*
PLOS ONE 10: e0132956.
- Ivics Z, Izsvák Z (2015): *Sleeping Beauty Transposition.*
Microbiol Spectr 3: MDNA3-0042-2014.
- Ivics Z (2015): *Self-Destruct Genetic Switch to Safeguard iPS Cells.*
Mol Ther 23: 1417–1420.
- Jiang B, Himmelsbach K, Ren H, Boller K, Hildt E (2015): *Subviral Hepatitis B Virus Filaments, like Infectious Viral Particles, Are Released via Multivesicular Bodies.*
J Virol 90: 3330–3341.
- Jost N, Schüssler-Lenz M, Ziegele B, Reinhardt J (2015): *Wissenschaftliche Beratung durch nationale und europäische Zulassungsbehörden bei Arzneimitteln für neuartige Therapien.*
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1207–1214.
- Jungbäck C, Werner E, von Messling V (2015): *Regulatorische Aspekte der Entwicklung, Zulassung und Verfügbarkeit von immunologischen Tierarzneimitteln.*
Berl Munch Tierarztl Wochenschr 128: 473–477.
- Kays SK, Kaufmann KB, Abel T, Brendel C, Bonig H, Grez M, Buchholz CJ, Kneissl S (2015): *CD105 Is a Surface Marker for Receptor-Targeted Gene Transfer into Human Long-Term Repopulating Hematopoietic Stem Cells.*
Stem Cells Dev 24: 714–723.
- Keipert C, Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, van den Berg HM, Hilger A (2015): *The growing number of hemophilia registries: Quantity versus quality.*
Clin Pharmacol Ther 97: 492–501.
- Keller-Stanislawski B: *Impfkomplikationen und Impfschäden.*
In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), *Impfkompendium. 8., vollst. überarb. Aufl., Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. S. 69–73, ISBN 978–3–13–498908–3*
- Kleine-Tebbe J, Ballmer-Weber B, Breiteneder H, Vieths S: *Bet v 1 und Homologe: Verursacher der Baumpollenallergie und Birkenpollen-assoziiierter Kreuzreaktionen.*
In: Kleine-Tebbe J, Jakob T (Hrsg.), *Molekulare Allergiediagnostik.*
Berlin [u.a.]: Springer-Verlag, 2015. S. 15–32, ISBN 978–3–662–45220–2
- König R, Stertz S (2015): *Recent strategies and progress in identifying host factors involved in virus replication.*
Curr Opin Microbiol 26: 79–88.
- Kohlscheen S, Wintterle S, Schwarzer A, Kamp C, Brugmann MH, Breuer DC, Büsche G, Baum C, Modlich U (2015): *Inhibition of Thrombopoietin/Mpl Signaling in Adult Hematopoiesis Identifies New Candidates for Hematopoietic Stem Cell Maintenance.*
PLOS ONE 10: e0131866.
- Krämer S, Crauwels P, Bohn R, Razimski C, Szaszak M, Klinger M, Rupp J, van Zandbergen G (2015): *AP-1 Transcription Factor Serves as a Molecular Switch between Chlamydia pneumoniae Replication and Persistence.*
Infect Immun 83: 2651–2660.
- Krafft H (2015): *Das Europäische Register klinischer Prüfungen (EU-CTR).*
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 6: 23–26.
- Kühne Y, Reese G, Ballmer-Weber BK, Niggemann B, Hanschmann KM, Vieths S, Holzhauser T (2015): *A Novel Muropeptide Microarray for the Specific and Sensitive Mapping of Linear IgE-Binding Epitopes of Food Allergens.*
Int Arch Allergy Immunol 166: 213–224.

- Kuhlmann-Gottke J, Duchow K (2015): *Regulatorische Anforderungen an Zelltherapeutika in der Human- und in der Veterinärmedizin – ein Vergleich. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58: 1299–1305.
- Ladics GS, Bartholomaeus A, Bregitzer P, Doerr NG, Gray A, Holzhauser T, Jordan M, Keese P, Kok E, Macdonald P, Parrott W, Privalle L, Raybould A, Rhee SY, Rice E, Romeis J, Vaughn J, Wal JM, Glenn K (2015): *Genetic basis and detection of unintended effects in genetically modified crop plants. Transgenic Res* 24: 587–603.
- Lambach P, Alvarez AM, Hirve S, Ortiz JR, Hombach J, Verweij M, Hendriks J, Palkonyay L, Pfeleiderer M (2015): *Considerations of strategies to provide influenza vaccine year round. Vaccine* 33: 6493–6498.
- Laperche S, Nübling CM, Stramer SL, Brojer E, Grabarczyk P, Yoshizawa H, Kalibatas V, El Elkyabi M, Mofteh F, Girault A, van Drimmelen H, Busch MP, Leile M (2015): *Sensitivity of hepatitis C virus core antigen and antibody combination assays in a global panel of window period samples. Transfusion* 55: 2489–2498.
- Le TM, van Hoffen E, Kummeling I, Potts J, Ballmer-Weber BK, Bruijnzeel-Koomen CA, Lebens AF, Lidholm J, Lindner TM, Mackie A, Mills EC, van Ree R, Vieths S, Fernández-Rivas M, Burney PG, Knulst AC (2015): *Food allergy in the Netherlands: differences in clinical severity, causative foods, sensitization and DBPCFC between community and outpatients. Clin Transl Allergy* 5: 8.
- Lehmann J, Schulz RM, Sanzenbacher R (2015): *Strategische Betrachtungen zur Konzeption und Wahl von Tiermodellen bei nicht-klinischen Prüfungen von zellbasierten Therapeutika. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58: 1215–1224.
- Lener T, Gimona M, Aigner L, Börger V, Buzas E, Camussi G, Chaput N, Chatterjee D, Court FA, Del Portillo HA, O'Driscoll L, Fais S, Falcon-Perez JM, Felderhoff-Mueser U, Fraile L, Gho YS, Görgens A, Gupta RC, Hendrix A, Hermann DM, Hill AF, Hochberg F, Horn PA, de Kleijn D, Kordelas L, Kramer BW, Krämer-Albers EM, Laner-Plamberger S, Laitinen S, Leonardi T, Lorenowicz MJ, Lim SK, Lötval J, Maguire CA, Marcilla A, Nazarenko I, Ochiya T, Patel T, Pedersen S, Pocsfalvi G, Pluchino S, Quesenberry P, Reischl IG, Rivera FJ, Sanzenbacher R, Schallmoser K, Slaper-Cortenbach I, Strunk D, Tonn T, Vader P, van Balkom BW, Wauben M, Andaloussi SE, Théry C, Rohde E, Giebel B (2015): *Applying extra-cellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. J Extracell Vesicles* 4: 30087.
- Lorenz AR, Scheurer S, Vieths S (2015): *Food allergens: molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. Chem Immunol Allergy* 101: 18–29.
- Malczyk AH, Kupke A, Prüfer S, Scheuplein VA, Hutzler S, Kreuz D, Beissert T, Bauer S, Hubich-Rau S, Tondera C, Shams Eldin H, Schmidt J, Vergara-Alert J, Süzer Y, Seifried J, Hanschmann KM, Kalinke U, Herold S, Sahin U, Cichutek K, Waibler Z, Eickmann M, Becker S, Mühlebach MD (2015): *A highly immunogenic and protective MERS-Coronavirus vaccine based on recombinant MV vaccine platform. J Virol* 89: 11654–11667.
- Masoudi S, Ploen D, Hildt E (2015): *Is there an Association between the H1N1 Influenza Pandemic Vaccination and the Manifestation of Narcolepsy? J Vaccines Vaccin* 6: 280.
- Mayer K, Hahn-Ast C, Mückter S, Schmitz A, Krause S, Felder L, Bekerredjian-Ding I, Molitor E, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M (2015): *Comparison of antibiotic prophylaxis with cotrimoxazole/colistin (COT/COL) versus ciprofloxacin (CIP) in patients with acute myeloid leukemia. Support Care Cancer* 23: 1321–1329.
- Mentzer D, Keller-Stanislawski B (2015): *Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2013. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 6: 12–20.
- Miller L, Weißmüller S, Ringler E, Crauwels P, van Zandbergen G, Seitz R, Waibler Z, ABIRISK consortium (2015): *Danger signal-dependent activation of human dendritic cells by plasma-derived factor VIII products. Thromb Haemost* 114: 268–276.
- Moritz B, Schnaible V, Kiessig S, Heyne A, Wild M, Finkler C, Christians S, Mueller K, Zhang L, Furuya K, Hassel M, Hamm M, Rustandi R, He Y, Solano OS, Whitmore C, Park SA, Hansen D, Santos M, Lies M (2015): *Evaluation of capillary zone electrophoresis for charge heterogeneity testing of monoclonal antibodies. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 983–984C: 101–110.
- Münch RC, Muth A, Muik A, Friedel T, Schmatz J, Dreier B, Trkola A, Plückthun A, Büning H, Buchholz CJ (2015): *Off-target-free gene delivery by affinity-purified receptor-targeted viral vectors. Nat Commun* 6: 6246.
- Nguyen MT, Kraft B, Yu W, Demircioglu DD, Hertlein T, Burian M, Schmalzer M, Boller K, Bekerredjian-Ding I, Ohlsen K, Schitteck B, Götz F (2015): *The vSaa Specific Lipoprotein Like Cluster (lpl) of S. aureus USA300 Contributes to Immune Stimulation and Invasion in Human Cells. PLOS Pathog* 11: e1004984.
- Nübling CM, Baylis SA, Hanschmann KM, Montag-Lessing Tt, Chudy M, Kreß J, Ulyrch U, Czurda S, Rosengarten R, Mycoplasma Collaborative Study Group (2015): *World Health Organization International Standard to Harmonize Assays for Detection of Mycoplasma DNA. Appl Environ Microbiol* 81: 5694–5702.
- Oberle D (2015): *Hintergrund und Planung einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 6: 29–36.

- Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Schmidtman I, Mayer G, Keller-Stanislawski B (2015): *Incidence of Narcolepsy in Germany*. *Sleep* 38: 1619–1628.
- Ostermann E, Warnecke G, Waibler Z, Brune W (2015): *Knockout of the host resistance gene Pkr fully restores replication of murine cytomegalovirus (MCMV) m142 and m143 mutants in vivo*. *J Virol* 90: 1144–1147.
- Pache L, Dutra MS, Spivak AM, Marlett JM, Murry JP, Hwang Y, Maestre AM, Manganaro L, Vámos M, Teriete P, Martins LJ, König R, Simon V, Bosque A, Fernandez-Sesma A, Cosford ND, Bushman FD, Young JA, Planelles V, Chanda SK (2015): *BIRC2/cIAP1 Is a Negative Regulator of HIV-1 Transcription and Can Be Targeted by Smac Mimetics to Promote Reversal of Viral Latency*. *Cell Host Microbe* 18: 345–353.
- Pauli G, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gärtner B, Gröner A, Gürtler L, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Schlenkrich U, Schottstedt V, Seitz R, Strobel J, Willkommen H, Baylis SA (2015): *Hepatitis-E-Virus*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58: 198–218.
- Pauli G, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Blümel J, Burger R, Gärtner B, Gröner A, Gürtler L, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Schlenkrich U, Schottstedt V, Seitz R, Strobel J, Willkommen H, Baylis SA (2015): *Hepatitis E Virus*. *Transfus Med Hemother* 42: 247–265.
- Peiffer KH, Akhras S, Himmelsbach K, Hassemer M, Finkernagel M, Carra G, Nuebling M, Chudy M, Niekamp H, Glebe D, Sarrazin C, Zeuzem S, Hildt E (2015): *Intracellular accumulation of subviral HBsAg particles and diminished Nrf2 activation in HBV genotype G expressing cells lead to an increased ROI level*. *J Hepatol* 62: 791–798.
- Petersen A, Kleine-Tebbe J, Scheurer S: *Stabile pflanzliche Nahrungsmittel-allergene I: Lipid-Transfer-Proteine*. In: Kleine-Tebbe J, Jakob T (Hrsg.), *Molekulare Allergiediagnostik*. Berlin [u.a.]: Springer-Verlag, 2015. S. 45–59, ISBN 978–3–662–45220–2
- Pfleiderer M, Cichutek K: *Herstellung und Prüfung von Impfstoffen*. In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), *Impfkompendium*. 8., vollst. überarb. Aufl., Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. S. 44–55, ISBN 978–3–13–498908–3
- Pfleiderer M, Wichmann O (2015): *Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58: 263–273.
- Plesker R, Schulze H (2015): *Necropsy findings in Slender Lorises (Loris lydekkerianus)*. *Vietnamese Journal of Primatology* 2: 49–55.
- Ploen D, Hildt E (2015): *Hepatitis C virus comes for dinner: How the hepatitis C virus interferes with autophagy*. *World J Gastroenterol* 21: 8492–8507.
- Rabenau HF, Bannert N, Berger A, Mantke OD, Eberle J, Enders M, Fickenscher H, Grunert HP, Gürtler L, Heim A, Huzly D, Kaiser R, Korn K, Nick S, Kücherer C, Nübling CM, Obermeier M, Panning M, Zeichhardt H (2015): *Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58: 877–886.
- Rägo L, Padilla Marroquin AM, Nübling CM, Sawyer J (2015): *Treating snake bites – a call for partnership*. *The Lancet* 386: 2252.
- Reese I, Holzhauser T, Schnadt S, Dölle S, Kleine-Tebbe J, Raithe M, Worm M, Zuberbier T, Vieths S (2015): *Allergen and allergy risk assessment, allergen management, and gaps in the European Food Information Regulation (FIR): Are allergic consumers adequately protected by current statutory food safety and labelling regulations?* *Allergo Journal International* 24: 180–184.
- Reichart B, Niemann H, Chavakis T, Denner J, Jaecel E, Ludwig B, Marckmann G, Schnieke A, Schwinzer R, Seissler J, Tönjes RR, Klymiuk N, Wolf E, Bornstein SR (2015): *Xenotransplantation of porcine islet cells as a potential option for the treatment of type 1 diabetes in the future*. *Horm Metab Res* 47: 31–35.
- Renner M, Anliker B, Sanzenbacher R, Schuele S (2015): *Regulation of Clinical Trials with Advanced Therapy Medicinal Products in Germany*. *Adv Exp Med Biol* 871: 87–101.
- Renner M (2015): *Cell therapy clinical trials in Germany – Critical aspects of quality data content: Summary of meeting presentation*. *Biologicals* 43: 429–432.
- Resch TK, Reichmann G, Waibler Z: *Type I Interferons*. In: Parnham MJ (Hrsg.), *Compendium of Inflammatory Diseases*. Continuously updated edition, Basel: Springer, 2015. S. 1–8, ISBN 978–3–0348–0620–6 (Online)
- Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Böhne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D (2015): *The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation*. *Biochim Biophys Acta* 1849: 1145–1154.
- Rivas AJ, von Hoven G, Neukirch C, Meyenburg M, Qin Q, Füser S, Boller K, Lemos ML, Osorio CR, Husmann M (2015): *Phobalysin, a small β -pore forming toxin of Photobacterium damsela subsp. damsela*. *Infect Immun* 83: 4335–4348.

Rösner–Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O (2015): *Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs.*

J Allergy Clin Immunol 135: 636–643.

Roos K, Werner E, Loessner H (2015): *Multicopy integration of mini-Tn7 transposons into selected chromosomal sites of a Salmonella vaccine strain.* Microb Biotechnol 8: 177–187.

Rup B, Pallardy M, Sikkema D, Albert T, Allez M, Broet P, Carini C, Creeke P, Davidson J, De Vries N, Finco D, Fogdell-Hahn A, Havrdova E, Hincelin-Mery A, C Holland M, H Jensen PE, Jury EC, Kirby H, Kramer D, Lacroix-Desmazes S, Legrand J, Maggi E, Maillère B, Mariette X, Mauri C, Mikol V, Mulleman D, Oldenburg J, Paintaud G, R Pedersen C, Ruperto N, Seitz R, Spindeldreher S, Deisenhammer F (2015): *Standardizing terms, definitions and concepts for describing and interpreting unwanted immunogenicity of biopharmaceuticals: recommendations of the Innovative Medicines Initiative ABIRISK consortium.* Clin Exp Immunol 181: 385–400.

Salmikangas P, Menezes-Ferreira M, Reischl I, Tsiftoglou A, Kyselovic J, Borg JJ, Ruiz S, Flory E, Trouvin JH, Celis P, Ancans J, Timon M, Pante G, Sladowski D, Lipnik-Stangelj M, Schneider CK (2015): *Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: challenging paradigms toward commercial use.* Regen Med 10: 65–78.

Salmikangas P, Schuessler–Lenz M, Ruiz S, Celis P, Reischl I, Menezes-Ferreira M, Flory E, Renner M, Ferry N (2015): *Marketing Regulatory Oversight of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe: The EMA/CAT Perspective.* Adv Exp Med Biol 871: 103–130.

Sarkar A, Möller S, Bhattacharyya A, Behnen M, Rupp J, van Zandbergen G, Solbach W, Laskay T (2015): *Mechanisms of apoptosis inhibition in Chlamydia pneumoniae-infected neutrophils.* Int J Med Microbiol 305: 493–500.

Scherer J, Flory E (2015): *Klassifizierung von zellbasierten Arzneimitteln und rechtliche Implikationen: Eine Übersicht und ein Update.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1201–1206.

Scherer J, Seitz R (2015): *Sicherheit von Zelltherapeutika/Cell-based medicinal products (CBMP).* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1199–1200.

Scheuplein VA, Seifried J, Malczyk AH, Miller L, Höcker L, Vergara–Alert J, Dolnik O, Ziebeck F, Becker B, Spreitzer I, König R, Becker S, Waibler Z, Mühlebach MD (2015): *High secretion of interferons by human plasmacytoid dendritic cells upon recognition of MERS-CoV.* J Virol 89: 3859–3869.

Scheurer S, Toda M, Vieths S (2015): *What makes an allergen?* Clin Exp Allergy 45: 1150–1161.

Schmid M, Dufner B, Dürk J, Bedal K, Stricker K, Prokoph LA, Koch C, Wege AK, Zirpel H, van Zandbergen G, Ecker R, Boghiu B, Ritter U (2015): *An Emerging Approach for Parallel Quantification of Intracellular Protozoan Parasites and Host Cell Characterization Using TissueFAXS Cytometry.* PLOS ONE 10: e0139866.

Schmithausen RM, Kellner SR, Schulze-Geisthoevel SV, Hack S, Engelhart S, Bodenstein I, Al-Sabti N, Reif M, Fimmers R, Körber-Irrgang B, Harlizius J, Hoerauf A, Exner M, Bierbaum G, Petersen B, Bekerredjian–Ding I (2015): *Eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Enterobacteriaceae expressing extended-spectrum beta-lactamases on a model pig farm.* Appl Environ Microbiol 81: 7633–7643.

Schmithausen RM, Schulze-Geisthoevel SV, Stemmer F, El-Jade M, Reif M, Hack S, Meilaender A, Montabauer G, Fimmers R, Parcina M, Hoerauf A, Exner M, Petersen B, Bierbaum G, Bekerredjian–Ding I (2015): *Analysis of Transmission of MRSA and ESBL-E among Pigs and Farm Personnel.* PLOS ONE 10: e0138173.

Schroeder V, Handrková H, Dodd J, Kohler HP (2015): *Free factor XIII activation peptide affects factor XIII function.* Br J Haematol 168: 757–759.

Schüle S, Berger A (2015): *Mesenchymale Stromazellen bei der Therapie der Graft-versus-Host-Erkrankung: Wo stehen wir?* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1265–1273.

Schülke S, Flaczyk A, Vogel L, Gaudenzio N, Angers I, Löschner B, Wolfheimer S, Spreitzer I, Qureshi S, Tsai M, Galli S, Vieths S, Scheurer S (2015): *MPLA shows attenuated pro-inflammatory properties and diminished capacity to activate mast cells in comparison to LPS.* Allergy 70: 1259–1268.

Schütz C (2015): *CD47 on artificial structures.* Aging (Albany NY) 7: 513–514.

Schummer V, Flindt S, Hinz T (2015): *Tumorimpfstoffe und peptidbeladene dendritische Zellen (DCs).* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1254–1258.

Schurig U, Karo JO, Sicker U, Spindler–Raffel E, Häckel L, Spreitzer I, Bekerredjian–Ding I (2015): *Aktuelles Konzept zur mikrobiologischen Sicherheit von zellbasierten Arzneimitteln.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1225–1232.

- Schwebke I, Blümel J, Eggers M, Glebe D, Rapp I, von Rheinbaben F, Sauerbrei A, Steinmann E, Steinmann J, Willkommen H, Wutzler P, Rabenau H (2015): *Mitteilung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV) und des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Veröffentlichung der aktualisierten Fassung der Leitlinie zur Prüfung von chemischen Desinfektionsmitteln auf Wirksamkeit gegen Viren in der Humanmedizin (Suspensionstest) – Fassung vom 1. Dezember 2014.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 491–492.
- Segec A, Keller-Stanislawski B, Vermeer NS, Macchiarulo C, Straus SM, Hidalgo-Simon A, De Bruin ML (2015): *Strategy in Regulatory Decision-Making for Management of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.* Clin Pharmacol Ther 98: 502–505.
- Seutter von Loetzen C, Jacob T, Hartl-Spiegelhauer O, Vogel L, Schiller D, Spörlein-Güttler C, Schobert R, Vieths S, Hartl MJ, Rösch P (2015): *Ligand Recognition of the Major Birch Pollen Allergen Bet v 1 is Isoform Dependent.* PLOS ONE 10: e0128677.
- Siebeneicher S, Reuter S, Wangorsch A, Krause M, Foetisch K, Heinz A, Naito S, Reuter A, Taube C, Vieths S, Scheurer S, Toda M (2015): *Epicutaneous immunotherapy with a hypoallergenic Bet v 1 suppresses allergic asthma in a murine model.* Allergy 70: 1559–1568.
- Sliva K (2015): *Latest animal models for anti-HIV drug discovery.* Expert Opin Drug Discov 10: 111–123.
- Spiric J, Engin AM, Karas M, Reuter A (2015): *Quality Control of Biomedical Allergen Products – Highly Complex Isoallergen Composition Challenges Standard MS Database Search and Requires Manual Data Analyses.* PLOS ONE 10: e0142404.
- Spohr C, Kaufmann E, Battenfeld S, Duchow K, Cussler K, Balks E, Bastian M (2015): *A new lymphocyte proliferation assay for potency determination of bovine tuberculin PPDs.* ALTEX 32: 201–210.
- Stühler A, Blümel J (2015): *Spezifische Aspekte zur Virussicherheit von Produktionshilfsstoffen für somatische Zelltherapie-Arzneimittel.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1233–1238.
- Sturm A, Ivics Z, Vellai T (2015): *The mechanism of ageing: primary role of transposable elements in genome disintegration.* Cell Mol Life Sci 72: 1839–1847.
- Subbarayal B, Schiller D, Möbs C, Pfützner W, Jahn-Schmid B, Gepp B, Breiteneder H, Vieths S, Bohl B (2015): *The diversity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies remains mostly constant during the course of birch pollen immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 136: 1680–1682.e3.
- Talluri TR, Kumar D, Glage S, Garrels W, Ivics Z, Debowski K, Behr R, Niemann H, Kues WA (2015): *Derivation and Characterization of Bovine Induced Pluripotent Stem Cells by Transposon-Mediated Reprogramming.* Cell Reprogram 17: 131–140.
- Tönjes RR, Godehardt AW (2015): *Impact of PERV infection on the pig transcriptome.* Xenotransplantation 22 (Issue Supplement S1): S8–S9.
- Tönjes RR, Hergert P: Germany: *Regulation of Tissues and Tissue Banking – A Special Case.* In: Phillips GO (Hrsg.), Legal Basis of Global Tissue Banking: A Proactive Clinical Perspective. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2015. S. 211–226 ISBN 987–9814663434
- Treudler M, Reuter A, Engin AM, Simon JC (2015): *A Case of Anaphylaxis After Garlic Ingestion: Is Alliinase the Only Culprit Allergen?* J Investig Allergol Clin Immunol 25: 374–375.
- Tripathi S, Pohl MO, Zhou Y, Rodriguez-Frandsen A, Wang G, Stein DA, Moulton HM, DeJesus P, Che J, Mulder LC, Yángüez E, Andenmatten D, Pache L, Manicassamy B, Albrecht RA, Gonzalez MG, Nguyen Q, Brass A, Elledge S, White M, Shapira S, Hacohen N, Karlas A, Meyer TF, Shales M, Gatorano A, Johnson JR, Jang G, Johnson T, Verschueren E, Sanders D, Krogan N, Shaw M, König R, Stertz S, Garcia-Sastre A, Chanda SK (2015): *Meta- and Orthogonal Integration of Influenza ,OMICs' Data Defines a Role for UBR4 in Virus Budding.* Cell Host Microbe 18: 723–735.
- Uhlig KM, Schülke S, Scheuplein VA, Malczyk AH, Reusch J, Kugelmann S, Muth A, Koch V, Hutzler S, Bodmer BS, Schambach A, Buchholz CJ, Waibler Z, Scheurer S, Mühlebach MD (2015): *Lentiviral protein transfer vectors are an efficient vaccine-platform inducing strong antigen-specific cytotoxic T cell response.* J Virol 89: 9044–9060.
- Vahlensieck U, Poley-Ochmann S, Hilger A, Heiden M, Seitz R (2015): *Genehmigungsverfahren für Gewebezubereitungen und Blutstammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution: Dokumentation klinischer und nicht klinischer Daten mittels eines Zentralgutachtens.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 58: 1247–1253.
- Verhoeckx K, Vissers Y, Baumert JL, Faludi R, Feys M, Flanagan S, Herouet-Guicheney C, Holzhauser T, Shimojo R, van der Bolt N, Wichers H, Kimber I (2015): *Food processing and allergenicity.* Food Chem Toxicol 80: 223–240.
- Volz-Zang C (2015): *10. Deutscher Pharmakovigilanz-Tag.* Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 6: 28–36.
- Volz-Zang C, Rocha F (2015): *Kein Hinweis auf Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei seltenen Syndromen.* Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 6: 10–15.

- Wangorsch A, Jamin A, Foetisch K, Malczyk A, Reuter A, Vierecke S, Schülke S, Bartel D, Mahler V, Lidholm J, Vieths S, Scheurer S (2015): *Identification of Sola 1 4 as Bet v 1 homologous pathogenesis related-10 allergen in tomato fruits.* *Mol Nutr Food Res* 59: 582–592.
- Watanabe H, Takushi S, Nakajima-Adachi H, Hachimura S, Vieths S, Toda M: *Physiological, biochemical, and allergenic properties of egg allergens.* In: Watson RR, De Meester F (Hrsg.), *Handbook of eggs in human function.* Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2015. S. 549–564, ISBN 978–90–8686–254–2 (Human Health Handbooks 9)
- Weber C, Büchner SM, Schnierle BS (2015): *A Small Antigenic Determinant of the Chikungunya Virus E2 Protein Is Sufficient to Induce Neutralizing Antibodies which Are Partially Protective in Mice.* *PLOS Negl Trop Dis* 9: e0003684.
- Weber C, Sliva K, von Rhein C, Kümmerer BM, Schnierle BS (2015): *The green tea catechin, epigallocatechin gallate inhibits chikungunya virus infection.* *Antiviral Res* 113: 1–3.
- Weiss K, Gerstenberger J, Salzig D, Mühlebach MD, Cichutek K, Pörtner R, Czermak P (2015): *Oncolytic measles viruses produced at different scales under serum-free conditions.* *Eng Life Sci* 15: 425–436.
- Weisser K, Heymans L, Keller-Stanislawski B (2015): *Sicherheitsbewertung von Aluminium in Impfstoffen.* *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 6: 7–11.
- Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, Mari A, Muraro A, Ollert M, Poulsen LK, Vieths S, Worm M, Hoffmann-Sommergruber K (2015): *Position paper of the EAACI: Food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens.* *Allergy* 70: 1079–1090.
- Werner E (2015): *Meet the regulators – Interview.* *TOPRA Regulatory Rapporteur* 12: 23–25.
- White KM, De Jesus P, Chen Z, Abreu P Jr, Barile E, Mak PA, Anderson P, Nguyen QT, Inoue A, Stertz S, Koenig R, Pellicchia M, Palese P, Kuhen K, García-Sastre A, Chanda SK, Shaw ML (2015): *A Potent Anti-influenza Compound Blocks Fusion through Stabilization of the Prefusion Conformation of the Hemagglutinin Protein.* *ACS Infect Dis* 1: 98–109.
- Wolff-Holz E: *Zulassung und Sicherheit von Biosimilars.* In: Frankfurt Business Media GmbH, Gedeon Richter Pharma GmbH (Hrsg.), *Themenkompass 2015 Biosimilars.* Frankfurt am Main: Frankfurt Business Media, 2015. S. 15–19, ISBN 978–3–945999–06–6
- Wuchter P, Bieback K, Schrezenmeier H, Bornhäuser M, Müller LP, Böning H, Wagner W, Meisel R, Pavel P, Tonn T, Lang P, Müller I, Renner M, Malcherek G, Saffrich R, Buss EC, Horn P, Rojewski M, Schmitt A, Ho AD, Sanzenbacher R, Schmitt M (2015): *Standardization of Good Manufacturing Practice-compliant production of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells for immunotherapeutic applications.* *Cytotherapy* 17: 128–139.
- Yoh SM, Schneider M, Seifried J, Soonthomvacharin S, Akleh RE, Olivieri KC, De Jesus PD, Ruan de Castro CE, Ruiz PA, Germanaud D, des Portes V, García-Sastre A, König R, Chanda SK (2015): *PQBP1 is a Proximal Sensor of HIV-1 DNA and Initiates cGAS-dependent Innate Immune Signaling.* *Cell* 161: 1293–1305.
- Zhou Q, Uhlig KM, Muth A, Kimpel J, Levy C, Münch RC, Seifried J, Pfeiffer A, Trkola A, Coulibaly C, von Laer D, Wels WS, Hartwig UF, Verhoeven E, Buchholz CJ (2015): *Exclusive Transduction of Human CD4+ T Cells upon Systemic Delivery of CD4-Targeted Lentiviral Vectors.* *J Immunol* 195: 2493–2501.

// PUBLIKATIONEN 2016 PUBLICATIONS 2016 //

- Abrusán G, Yant SR, Szilágyi A, Marsh JA, Mátés L, Izsvák Z, Barabás O, Ivics Z (2016): *Structural Determinants of Sleeping Beauty Transposase Activity*. **Mol Ther** 24: 1369–1377.
- Adam A, Seidahmed OM, Weber C, Schnierle B, Schmidt-Chanasit J, Reiche S, Jassy C (2016): *Low Seroprevalence Indicates Vulnerability of Eastern and Central Sudan to Infection with Chikungunya Virus*. **Vector Borne Zoonotic Dis** 16: 290–291.
- Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, Epštein J, Ethelberg S, Faber M, Fehér Á, Ijaz S, Lange H, Mandáková Z, Mellou K, Mozalevskis A, Rimhanen-Finne R, Rizzi V, Said B, Sundqvist L, Thornton L, Tosti ME, van Pelt W, Aspinall E, Domanovic D, Severi E, Takkinen J, Dalton HR (2016): *Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15*. **J Clin Virol** 82: 9–16.
- Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, Yerly S, Dayer JA, Kraehling V, Kasonta R, Adegnik AA, Altfeld M, Auderset F, Bache EB, Biedenkopf N, Borregaard S, Brosnahan JS, Burrow R, Combescure C, Desmeules J, Eickmann M, Fehling SK, Finckh A, Goncalves AR, Grobusch MP, Hooper J, Jambrecina A, Kabwende AL, Kaya G, Kimani D, Lell B, Lemaître B, Lohse AW, Massinga-Loembe M, Matthey A, Mordmüller B, Nolting A, Ogwang C, Ramharter M, Schmidt-Chanasit J, Schmiedel S, Silvera P, Stahl FR, Staines HM, Strecker T, Stubbe HC, Tsofa B, Zaki S, Fast P, Moorthy V, Kaiser L, Krishna S, Becker S, Kieny MP, Bejon P, Kremsner PG, Addo MM, Siegrist CA (2016): *Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe*. **N Engl J Med** 374: 1647–1660. Alessio AP, Fili AE, Garrels W, Forcato DO, Olmos Nicotra MF, Liaudat AC, Bevacqua RJ, Savy V, Hiriart MI, Talluri TR, Owens JB, Ivics Z, Salamone DF, Moisyadi S, Kues WA, Bosch P (2016): *Establishment of cell-based transposon-mediated transgenesis in cattle*. **Theriogenology** 85: 1297–1311.
- Anton R, Haas M, Arlett P, Weise M, Balabanov P, Mazzaglia G, Prieto L, Keller-Stanislawski B, Raine J (2016): *Drug-Induced PML in Multiple Sclerosis: European Regulators' Perspective*. **Clin Pharmacol Ther** Dec 21 [Epub ahead of print].
- Bähr A, Singer A, Hain A, Vasudevan AA, Schilling M, Reh J, Riess M, Panitz S, Serrano V, Schweizer M, König R, Chanda S, Häussinger D, Kochs G, Lindemann D, Münk C (2016): *Interferon but not Mx2 inhibits foamy retroviruses*. **Virology** 488: 51–60.
- Ballmer-Weber BK, Brockow K, Fiochi A, Theler B, Vogel L, Ring J, Szépfalusi Z, Mazzina O, Schaller R, Fritsché R, Vissers YM, Nutton S (2016): *Hydrolysed egg displays strong decrease in allergenicity and is well-tolerated by egg allergic patients*. **Allergy** 71: 728–732.
- Ballmer-Weber BK, Holzhauser T (2016): *Bedeutung von Schwellenwerten bei Nahrungsmittelallergie*. **Allergologie** 39: 396–401.
- Barthel SR, Medvedev R, Heinrich T, Büchner SM, Kettern N, Hildt E (2016): *Hepatitis B virus inhibits insulin receptor signaling and impairs liver regeneration via intracellular retention of the insulin receptor*. **Cell Mol Life Sci** 73: 4121–4140.
- Baylis SA, Corman VM, Ong E, Linnen JM, Nübling CM, Blümel J (2016): *Hepatitis E viral loads in plasma pools for fractionation*. **Transfusion** 56: 2532–2537.
- Beck S, Henß L, Weidner T, Herrmann J, Müller R, Chao YK, Grimm C, Weber C, Sliva K, Schnierle BS (2016): *Identification of entry inhibitors of Ebola virus pseudotyped vectors from a myxobacterial compound library*. **Antiviral Res** 132: 85–91.
- Bekeredjian-Ding I (2016): *Lieferengpässe bei Impfstoffen – Meldungen, Gründe und Auswirkungen*. **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 7: 30–36.
- Bender RR, Muth A, Schneider IC, Friedel T, Hartmann J, Plückthun A, Maisner A, Buchholz CJ (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.
- Bernau M, Kremer PV, Kreuzer LS, Emrich D, Pappenberger E, Cussler K, Hoffmann A, Leipig M, Hermanns W, Scholz AM (2016): *Assessment of local reaction to vaccines in live piglets with magnetic resonance imaging compared to histopathology*. **ALTEX** 33: 29–36.
- Bieber T, Vieths S, Broich K (2016): *New opportunities and challenges in the assessment of drugs for atopic diseases*. **Allergy** 71: 1662–1665.
- Blümel J, Brorson K (2016): *Session 2: Company-Specific Data on Cycled Resin Testing*. **PDA J Pharm Sci Technol** 70: 428–442.
- Blümel J, Musso D, Teitz S, Miyabayashi T, Boller K, Schnierle BS, Baylis SA (2016): *Inactivation and removal of Zika virus during manufacture of plasma-derived medicinal products*. **Transfusion** Oct 12 [Epub ahead of print].
- Bock A, Schumann GG (2016): *The Engineered SVA Trans-mobilization Assay*. **Methods Mol Biol** 1400: 203–222.
- Bolton G, Blümel J (2016): *Session 5: Conference Summary: Key Discussion and Outcomes, Pending Questions, and Proposed Experiments*. **PDA J Pharm Sci Technol** 70: 477–481.

- Bonczkowski P, De Scheerder MA, Malatinkova E, Borch A, Melkova Z, König R, De Spiegelaere W, Vandekerckhove L (2016): *Protein expression from unintegrated HIV-1 DNA introduces bias in primary in vitro post-integration latency models.* **Sci Rep** 6: 38329.
- Christians S, Schluender S, van Treel ND, Behr-Gross ME (2016): *Interpretation of size-exclusion chromatography for the determination of molecular-size distribution of human immunoglobulins.* **Pharmeur Bio Sci Notes** 2016: 115–128.
- Christians S, van Treel ND, Bieniara G, Eulig-Wien A, Hanschmann KM, Giess S (2016): *Evaluation of capillary zone electrophoresis for the determination of protein composition in therapeutic immunoglobulins and human albumins.* **Biologicals** 44: 234–241.
- Clarke DK, Hendry RM, Singh V, Rose JK, Seligman SJ, Klug B, Kochhar S, Mac LM, Carbery B, Chen RT, Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (2016): *Live virus vaccines based on a vesicular stomatitis virus (VSV) backbone: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment.* **Vaccine** 34: 6597–6609.
- Cozzi E, Tönjes RR, Gianello P, Bühler LH, Rayat GR, Matsumoto S, Park CG, Kwon I, Wang W, O'Connell P, Jessamine S, Elliott RB, Kobayashi T, Hering BJ (2016): *First update of the International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes – Chapter 1: update on national regulatory frameworks pertinent to clinical islet xenotransplantation.* **Xenotransplantation** 23: 14–24.
- da Fontoura Budaszewski R, von Messling V (2016): *Morbillivirus Experimental Animal Models: Measles Virus Pathogenesis Insights from Canine Distemper Virus.* **Viruses** 8: E274.
- Daumke O, Praefcke GJ (2016): *Invited review: Mechanisms of GTP hydrolysis and conformational transitions in the dynamin superfamily.* **Biopolymers** 105: 580–593.
- De Luca C, Guadagni F, Sinibaldi-Vallebona P, Sentinelli S, Gallucci M, Hoffmann A, Schumann GG, Spadafora C, Sciamanna I (2016): *Enhanced expression of LINE-1-encoded ORF2 protein in early stages of colon and prostate transformation.* **Oncotarget** 7: 4048–4061.
- Denner J, Tönjes RR, Takeuchi Y, Fishman J, Scobie L (2016): *First update of the International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes—Chapter 5: recipient monitoring and response plan for preventing disease transmission.* **Xenotransplantation** 23: 53–59.
- Diebner HH, Kirberg J, Roeder I (2016): *An evolutionary stability perspective on oncogenesis control in mature T-cell populations.* **J Theor Biol** 389: 88–100.
- Dodt J, Pasternack R, Seitz R, Volkers P (2016): *Free factor XIII activation peptide (fAP-FXIII) is a regulator of factor XIII activity via factor XIII-B.* **Br J Haematol** 172: 452–460.
- Domanovic D, Kitchen A, Politis C, Panagiotopoulos T, Blümel J, Van Bortel W, Overbosch D, Lieshout-Krikke R, Fabra C, Facco G, Zeller H (2016): *Targeting of blood safety measures to affected areas with ongoing local transmission of malaria.* **Transfus Med** 26: 1611–165.
- Eichelberger M, Couzens M, Gao Y, Levine M, Katz J, Wagner R, Thompson C, Höschler K, Laurie K, Bai T, Engelhardt OG, Wood J, ELLA study participants (2016): *Comparability of neuraminidase inhibition antibody titers measured by enzyme-linked lectin assay (ELLA) for the analysis of influenza vaccine immunogenicity.* **Vaccine** 34: 458–465.
- El-Jade MR, Parcina M, Schmithausen RM, Stein C, Meilaender A, Hoerauf A, Molitor E, Bekerredjian-Ding I (2016): *ESBL Detection: Comparison of a Commercially Available Chromogenic Test for Third Generation Cephalosporine Resistance and Automated Susceptibility Testing in Enterobacteriaceae.* **PLOS ONE** 11: e0160203.
- Eligner F, Donnerhak C, Ren H, Medvedev R, Schreiber A, Weber L, Heilmann M, Ploen D, Himmelsbach K, Finkernagel M, Klingel K, Hildt E (2016): *Characterization of α -taxilin as a novel factor controlling the release of hepatitis C virus.* **Biochem J** 473: 145–155.
- Eligner F, Ren H, Medvedev R, Ploen D, Himmelsbach K, Boller K, Hildt E (2016): *The Intracellular Cholesterol Transport Inhibitor U18666A Inhibits the Exosome-Dependent Release of Mature Hepatitis C Virus.* **J Virol** 90: 11181–11196.
- Engler H, Benson S, Wegner A, Spreitzer I, Schedlowski M, Eisenbruch S (2016): *Men and women differ in inflammatory and neuroendocrine responses to endotoxin but not in the severity of sickness symptoms.* **Brain Behav Immun** 52: 18–26.
- Fettke F, Schumacher A, Canellada A, Toledo N, Bekerredjian-Ding I, Bondt A, Wührer M, Costa SD, Zenclussen AC (2016): *Maternal and Fetal Mechanisms of B Cell Regulation during Pregnancy: Human Chorionic Gonadotropin Stimulates B Cells to Produce IL-10 While Alpha-Fetoprotein Drives Them into Apoptosis.* **Front Immunol** 7: 495.
- Flory E, Riess M, Hein-Fuchs N, König R (2016): *Aids: Scharade für das Immunsystem.* **Dtsch Arztebl** 113: A–1436 / B–1213 / C–1193.

- Fol R, Braudeau J, Ludewig S, Abel T, Weyer SW, Roederer JP, Brod F, Audrain M, Bemelmans AP, Buchholz CJ, Korte M, Cartier N, Müller UC (2016): *Viral gene transfer of APPsA rescues synaptic failure in an Alzheimer's disease mouse model*. *Acta Neuropathol* 131: 247–266.
- Friedel T, Jung-Klawitter S, Sebe A, Schenk F, Modlich U, Ivics Z, Schumann GG, Buchholz CJ, Schneider IC (2016): *CD30 receptor-targeted lentiviral vectors for human induced pluripotent stem cell-specific gene modification*. *Stem Cells Dev* 25: 729–739.
- Gabner S, Hlavaty J, Velde K, Renner M, Jenner F, Egerbacher M (2016): *Inflammation-induced transgene expression in genetically engineered equine mesenchymal stem cells*. *J Gene Med* 18: 154–164.
- Gabriel B, Fiebig U, Hohn O, Plesker R, Coulibaly C, Cichutek K, Mühlebach MD, Bannert N, Kurth R, Norley S (2016): *Suppressing active replication of a live attenuated simian immunodeficiency virus vaccine does not abrogate protection from challenge*. *Virology* 489: 1–11.
- Garrels W, Mukherjee A, Holler S, Cleve N, Talluri TR, Barg-Kues B, Diederich M, Köhler P, Petersen B, Lucas-Hahn A, Niemann H, Izsvák Z, Ivics Z, Kues WA (2016): *Identification and re-addressing of a transcriptionally permissive locus in the porcine genome*. *Transgenic Res* 25: 63–70.
- Garrels W, Talluri TR, Apfelbaum R, Carratalá YP, Bosch P, Pötzsch K, Grueso E, Ivics Z, Kues WA (2016): *One-step Multiplex Transgenesis via Sleeping Beauty Transposition in Cattle*. *Sci Rep* 6: 21953.
- Garrels W, Talluri TR, Ziegler M, Most I, Forcato DO, Schmeer M, Schleef M, Ivics Z, Kues W (2016): *Cytoplasmic injection of murine zygotes with Sleeping Beauty transposon plasmids and minicircles results in the efficient generation of germline transgenic mice*. *Biotechnol J* 11: 178–184.
- Giezen TJ, Avendaño-Solá C, Wolff-Holz E, Weise M, Ekman N, Laslop A, Breedveld F, Gomollón F, Puig L, Kurki P, Kvien TK, Thorpe R, Annese V (2016): *Roundtable on biosimilars with European regulators and medical societies, Brussels, Belgium, 12 January 2016*. *GaBi J* 5: 74–83.
- Gogol-Döring A, Ammar I, Gupta S, Bunse M, Miskey C, Chen W, Uckert W, Schulz TF, Izsvák Z, Ivics Z (2016): *Genome-Wide Profiling Reveals Remarkable Parallels Between Insertion Site Selection Properties of the MLV Retrovirus and the piggyBac Transposon in Primary Human CD4+ T Cells*. *Mol Ther* 24: 592–606.
- Goodman RE, Ebisawa M, Ferreira F, Sampson HA, van Ree R, Vieths S, Baumert JL, Bohle B, Lalithambika S, Wise J, Taylor SL (2016): *AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity*. *Mol Nutr Food Res* 60: 1183–1198.
- Grabundzija I, Messing SA, Thomas J, Cosby RL, Bilic I, Miskey C, Gogol-Döring A, Kapitonov V, Gerhardt DJ, Diem T, Dalda A, Jurka J, Pritham EJ, Dyda F, Izsvák Z, Ivics Z (2016): *A Helitron Transposon Resurrected From the Bat Genome Reveals a Novel Mechanism of Genome Shuffling in Eukaryotes*. *Nat Commun* 7: 10716.
- Gräbel L, Fast LA, Scheffer KD, Boukhallouk F, Spoden GA, Tenzer S, Boller K, Bago R, Rajesh S, Overduin M, Berditchevski F, Florin L (2016): *The CD63-Syntenin-1 Complex Controls Post-Endocytic Trafficking of Oncogenic Human Papillomaviruses*. *Sci Rep* 6: 32337.
- Gravanis I, Tzoganis K, van Hennik P, de Graeff P, Schmitt P, Mueller-Berghaus J, Salmonson T, Gisselbrecht C, Laane E, Bergmann L, Pignatti F (2016): *The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use*. *Oncologist* 21: 102–109.
- Grimaldi C, Finco D, Fort MM, Gliddon D, Harper K, Helms WS, Mitchell JA, O'Lone R, Parish ST, Piche MS, Reed DM, Reichmann G, Ryan PC, Stebbings R, Walker M (2016): *Cytokine release: A workshop proceedings on the state-of-the-science, current challenges and future directions*. *Cytokine* 85: 101–108.
- Groh N, von Loetzen CS, Subbarayal B, Möbs C, Vogel L, Hoffmann A, Fötisch K, Koutsouridou A, Randow S, Völker E, Seutter von Loetzen A, Rösch P, Vieths S, Pfützner W, Bohle B, Schiller D (2016): *IgE and allergen-specific immunotherapy-induced IgG4 recognize similar epitopes of Bet v 1, the major allergen of birch pollen*. *Clin Exp Allergy* Oct 22 [Epub ahead of print].
- Guo H, König R, Deng M, Riess M, Mo J, Zhang L, Petrucci A, Yoh SM, Barefoot B, Samo M, Sempowski GD, Zhang A, Colberg-Poley AM, Feng H, Lemon SM, Liu Y, Zhang Y, Wen H, Zhang Z, Damania B, Tsao LC, Wang Q, Su L, Duncan JA, Chanda SK, Ting JPY (2016): *NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses*. *Cell Host & Microbe* 19: 515–528.
- Gupta S, Biswas A, Akhter MS, Krettler C, Reinhart C, Dodt J, Reuter A, Philippou H, Ivaskevicius V, Oldenburg J (2016): *Revisiting the mechanism of coagulation factor XIII activation and regulation from a structure/functional perspective*. *Sci Rep* 6: 30105.

- Hanauer JR, Gottschlich L, Riehl D, Rusch T, Koch V, Friedrich K, Hutzler S, Prüfer S, Friedel T, Hanschmann KM, Münch RC, Jost C, Plückthun A, Cichutek K, Buchholz CJ, Mühlebach MD (2016): *Enhanced lysis by bispecific oncolytic measles viruses simultaneously using HER2/neu or EpCAM as target receptors*. *Mol Ther Oncolytics* 3: 16003.
- Hayakawa T, Harris I, Joung J, Kanai N, Kawamata S, Kellathur S, Koga J, Lin YC, Maruyama Y, McBlane J, Nishimura T, Renner M, Ridgway A, Salmikangas P, Sakamoto N, Sato D, Sato Y, Toda Y, Umezawa A, Werner M, Wicks S (2016): *Report of the International Regulatory Forum on Human Cell Therapy and Gene Therapy Products*. *Biologicals* 44: 467–479.
- He L, Bardiaux B, Ahmed M, Spehr J, König R, Lünsdorf H, Rand U, Lührs T, Ritter C (2016): *Structure determination of helical filaments by solid-state NMR spectroscopy*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: E272–E281.
- Henß L, Beck S, Weidner T, Biedenkopf N, Sliva K, Weber C, Becker S, Schnierle BS (2016): *Suramin is a potent inhibitor of Chikungunya and Ebola virus cell entry*. *Virology* 13: 149.
- Heymans L, Mentzer D, Keller–Stanislawski B (2016): *Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach Checkpoint-Inhibitoren aus Deutschland*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 11–18.
- Himly M, Nandy A, Kahlert H, Thilker M, Steiner M, Briza P, Angela N, Klysner S, van Ree R, Buchheit KH, Vieths S, Ferreira F (2016): *Standardization of allergen products: 2. Detailed characterization of GMP-produced recombinant Phl p 5.0109 as European Pharmacopoeia reference standard*. *Allergy* 71: 495–504.
- Hischebeth GT, Randau TM, Buhr JK, Wimmer MD, Hoerauf A, Molitor E, Bekerredjian–Ding I, Gravius S (2016): *Unyvero i60 implant and tissue infection (ITI) multiplex PCR system in diagnosing periprosthetic joint infection*. *J Microbiol Methods* 121: 27–32.
- Hischebeth GT, Randau TM, Molitor E, Wimmer MD, Hoerauf A, Bekerredjian–Ding I, Gravius S (2016): *Comparison of bacterial growth in sonication fluid cultures with periprosthetic membranes and with cultures of biopsies for diagnosing periprosthetic joint infection*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 84: 112–115.
- Hoffmann OI, Kerekes A, Lipták N, Hiripi L, Bodo S, Szaloki G, Klein S, Ivics Z, Kues WA, Bosze Z (2016): *Transposon–Based Reporter Marking Provides Functional Evidence for Intercellular Bridges in the Male Germline of Rabbits*. *PLOS ONE* 11: e0154489.
- Hoffmann A, Schwedinger E, Werner G, Cussler K (2016): *Pharmakovigilanz–report Tierimpfstoffe: Analyse der Nebenwirkungsmeldungen im Jahr 2015*. *DTBI*: 1176–1178.
- Holzhauser T, Franke A, Treudler R, Schmiedeknecht A, Randow S, Becker WM, Lidholm J, Vieths S, Simon JC (2016): *The BASALIT multicentre trial: Gly m 4 quantification for consistency control of challenge meal batches and towards Gly m 4 threshold data*. *Mol Nutr Food Res* 61: 1600527.
- Husslik F, Nürnberg J, Seutter von Loetzen C, Mews T, Ballmer–Weber BK, Kleine–Tebbe J, Treudler R, Simon JC, Randow S, Völker E, Reuter A, Rösch P, Vieths S, Holzhauser T, Schiller D (2016): *The conformational IgE epitope profile of soybean allergen Gly m 4*. *Clin Exp Allergy* 46: 1484–1497.
- Idelevich EA, Büsing M, Mischnik A, Kaase M, Bekerredjian–Ding I, Becker K (2016): *False non-susceptible results of tigecycline susceptibility testing against Enterobacteriaceae by an automated system: a multicentre study*. *J Med Microbiol* 65: 877–881.
- Ivics Z (2016): *Endogenous Transposase Source in Human Cells Mobilizes piggyBac Transposons*. *Mol Ther* 24: 851–854.
- Jaeger H, Roth A, Toepfl S, Holzhauser T, Engel KH, Knorr D, Vogel R, Bandick N, Kulling S, Heinz V, Steinberg P (2016): *Opinion on the use of ohmic heating for the treatment of foods*. *Trends Food Sci Tech* 55: 84–97.
- Jungbäck C, Buchheit KH, Kulcsar G, Motitschke A, Ottiger HP, Parker R, Milne C (2016): *Benefits of official batch control and surveillance for immunological VMPs*. *Regulatory Rapporteur* 13: 7–13.
- Kaufmann E, Spohr C, Battenfeld S, De Paepe D, Holzhauser T, Balks E, Homolka S, Reiling N, Gilleron M, Bastian M (2016): *BCG Vaccination Induces Robust CD4+ T Cell Responses to Mycobacterium tuberculosis Complex–Specific Lipopeptides in Guinea Pigs*. *J Immunol* 196: 2723–2732.
- Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Costanzo A, Daas A, Buchheit KH, Asturias JA, Barber D, Carnés J, Chapman M, Dayan–Kenigsberg J, Döring S, Führer F, Hanschmann KM, Holzhauser T, Ledesma A, Moingeon P, Nony E, Pini C, Plunkett G, Reese G, Sandberg E, Sander I, Strecker D, Valerio C, van Ree R, Vieths S (2016): *Standardization of allergen products: 3. validation of candidate european pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen bet v 1*. *Allergy* 71: 1414–1424.
- Keipert C, Hilger A (2016): *Response to Italian registries on bleeding disorders*. *Clin Pharmacol Ther* 99: 273.
- Keipert C, van den Berg HM, Keller–Stanislawski B, Hilger A (2016): *Haemophilia registries to complement clinical trial data: a pious hope or an urgent necessity? Reflections on a possible way forward*. *Haemophilia* 22: 647–650.

- Klawitter S, Fuchs NV, Upton KR, Muñoz-Lopez M, Shukla R, Wang J, Garcia-Canadas M, Lopez-Ruiz C, Gerhardt DJ, Sebe A, Grabundzija I, Merkert S, Gerdes P, Pulgarin JA, Bock A, Held U, Witthuhn A, Haase A, Sarkadi B, Löwer J, Wolvetang EJ, Martin U, Ivics Z, Izsvák Z, Garcia-Perez JL, Faulkner GJ, Schumann GG (2016): *Reprogramming triggers endogenous L1 and Alu retrotransposition in human induced pluripotent stem cells*. *Nat Commun* 7: 10286.
- Klug B, Robertson JS, Condit RC, Seligman SJ, Laderoute MP, Sheets R, Williamson AL, Gurwith M, Kochhar S, Chapman L, Carbery B, Mac LM, Chen RT, Brighton Collaboration Viral Vaccine Vector Safety Working Group (2016): *Adventitious agents and live viral vectored vaccines: Considerations for archiving samples of biological materials for retrospective analysis*. *Vaccine* 34: 6617–6625.
- Kochs G, Anzaghe M, Kronhart S, Wagner V, Gogesch P, Scheu S, Lienenklaus S, Waibler Z (2016): *In Vivo Conditions Enable IFNAR-Independent Type I Interferon Production by Peritoneal CD11b+ Cells upon Thogoto Virus Infection*. *J Virol* 90: 9330–9337.
- Köberle U, Stammschulte T, Teipel A, Vogel HP, Peter HH, Keller–Stanislawski B, Gundert-Remy U (2016): *Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus (EBV) nach Therapie mit Adalimumab bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 15–18.
- Kosack CS, Nick S (2016): *Evaluation of two rapid screening assays for detecting hepatitis C antibodies in resource-constrained settings*. *Trop Med Int Health* 21: 603–609.
- Kuhlmann N, Wroblewski S, Knyphausen P, de Boer S, Brenig J, Zienert AY, Meyer-Teschendorf K, Praefcke GJ, Nolte H, Krüger M, Schacherl M, Baumann U, James LC, Chin JW, Lammers M (2016): *Structural and Mechanistic Insights into the Regulation of the Fundamental Rho Regulator RhoGDIα by Lysine Acetylation*. *J Biol Chem* 291: 5484–5499.
- Kumar A, Abbas W, Colin L, Khan KA, Bouchat S, Varin A, Larbi A, Gatot JS, Kabeya K, Vanhulle C, Delacourt N, Pasquereau S, Coquard L, Borch A, König R, Clumeck N, De Wit S, Rohr O, Rouzioux C, Fulop T, Van Lint C, Herbein G (2016): *Tuning of AKT-pathway by Nef and its blockade by protease inhibitors results in limited recovery in latently HIV infected T-cell line*. *Sci Rep* 6: 24090.
- 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, Knoebl P, Di Minno G, Hoots K, Bok A, Brooker M, Buoso E, Mannucci PM, Peyvandi F (2016): *Summary report of the First International Conference on inhibitors in haemophilia A*. *Blood Transfus* Nov 25 [Epub ahead of print].
- Lehmann MH, Torres-Domínguez LE, Price PJ, Brandmüller C, Kirschning CJ, Sutter G (2016): *CCL2 expression is mediated by type I IFN receptor and recruits NK and T cells to the lung during MVA infection*. *J Leukoc Biol* 99: 1057–1064.
- Lötzsch B, Dölle S, Vieths S, Worm M (2016): *Exploratory analysis of CD63 and CD203c expression in basophils from hazelnut sensitized and allergic individuals*. *Clin Transl Allergy* 6: 45.
- Marino D, Perković M, Hain A, Jaguva Vasudevan AA, Hofmann H, Hanschmann KM, Mühlebach MD, Schumann GG, König R, Cichutek K, Häussinger D, Münk C (2016): *APOBEC4 Enhances the Replication of HIV-1*. *PLOS ONE* 11: e0155422.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Crameri R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M (2016): *EAACI Molecular Allergy User's Guide*. *Pediatr Allergy Immunol Suppl* 23: 1–250.
- Medvedev R, Hildt E, Ploen D (2016): *Look who's talking—the crosstalk between oxidative stress and autophagy supports exosomal-dependent release of HCV particles*. *Cell Biol Toxicol* Dec 16 [Epub ahead of print].
- Medvedev R, Ploen D, Hildt E (2016): *HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis*. *Oxid Med Cell Longev* 2016: Article ID 9012580.
- Memmer S, Weil S, Beyer S, Zöller T, Peters E, Hartmann J, Steinle A, Koch J (2016): *The Stalk Domain of Nkp30 Contributes to Ligand Binding and Signaling of a Preassembled Nkp30–CD3ζ Complex*. *J Biol Chem* 291: 25427–25438.
- Mentzer D, Keller–Stanislawski B (2016): *Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2014*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 12–19.
- Meyer TJ, Held U, Nevenon KA, Klawitter S, Pirzer T, Carbone L, Schumann GG (2016): *The Flow of the Gibbon LAVA Element Is Facilitated by the LINE-1 Retrotransposition Machinery*. *Genome Biol Evol* 8: 3209–3225.

- Moeschler S, Locher S, Conzelmann KK, Krämer B, Zimmer G (2016): *Quantification of Lyssavirus-Neutralizing Antibodies Using Vesicular Stomatitis Virus Pseudotype Particles*. **Viruses** 8: E254.
- Müller S, Funk MB, Keller-Stanislawski B (2016): *Bewertung des gehäuften Auftretens eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) unter intravenöser Immunglobulin(IVIG)-Therapie*. **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 7: 20–25.
- Mukherjee A, Garrels W, Talluri TR, Tiedemann D, Böse Z, Ivics Z, Kues WA (2016): *Expression of Active Fluorophore Proteins in the Milk of Transgenic Pigs Bypassing the Secretory Pathway*. **Sci Rep** 6: 24464.
- Oberle D, Keller-Stanislawski B (2016): *Kein Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und dem Auftreten von multipler Sklerose*. **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 7: 19–21.
- Oberle D, Pavel J, Keller-Stanislawski B (2016): *Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit** 7: 30–42.
- Oberle D, Pavel J, Rieck T, Weichert S, Schrotten H, Keller-Stanislawski B, Tenenbaum T (2016): *Anaphylaxis Following Immunization of Children and Adolescents in Germany*. **Pediatr Infect Dis** 35: 535–541.
- Oelsner S, Wagner J, Friede ME, Pfirrmann V, GenBler S, Rettinger E, Buchholz CJ, Pfeifer H, Schubert R, Ottmann OG, Ullrich E, Bader P, Wels WS (2016): *Chimeric antigen receptor-engineered cytokine-induced killer cells overcome treatment resistance of pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia and enhance survival*. **Int J Cancer** 139: 1799–1809.
- Pauli G, Aepfelbacher M, Bauerfeind U, Bekeredjian-Ding I, Blümel J, Burger R, Funk M, Gröner A, Gürtler L, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Schlenkrich U, Schottstedt V, Seitz R, Stahl D, Strobel J, Willkommen H (2016): *Zika Virus (ZIKV)*. **Transfus Med Hemother** 43: 436–446.
- Pletz MW, Uebele J, Götz K, Hagel S, Bekeredjian-Ding I (2016): *Vaccines against major ICU pathogens: where do we stand?* **Curr Opin Crit Care** 22: 470–476.
- Prax M, Mechler L, Weidenmaier C, Bertram R (2016): *Glucose Augments Killing Efficiency of Daptomycin Challenged Staphylococcus aureus Persists*. **PLOS ONE** 11: e0150907.
- Quick J, Loman NJ, Duraffour S, Simpson JT, Severi E, Cowley L, Bore JA, Koundouno R, Dudas G, Mikhail A, Quédraogo N, Afrough B, Bah A, Baum JH, Becker-Ziaja B, Boettcher JP, Cabeza-Cabrero M, Camino-Sánchez Á, Carter LL, Doerrbecker J, Enkirch T, Garcia-Dorival I, Hetzelt N, Hinzmann J, Holm T, Kafetzopoulou LE, Koropogui M, Kosgey A, Kuisma E, Logue CH, Mazzarelli A, Meisel S, Mertens M, Michel J, Ngabo D, Nitzsche K, Pallasch E, Patrono LV, Portmann J, Repits JG, Rickett NY, Sachse A, Singethan K, Vitoriano I, Yemana-berhan RL, Zekeng EG, Racine T, Bello A, Sall AA, Faye O, Magassouba N, Williams CV, Amburgey V, Winona L, Davis E, Gerlach J, Washington F, Monteil V, Jourdain M, Bererd M, Camara A, Somlare H, Camara A, Gerard M, Bado G, Baillet B, Delaune D, Nebie KY, Diarra A, Savane Y, Pallawo RB, Gutierrez GJ, Milhano N, Roger I, Williams CJ, Yattara F, Lewandowski K, Taylor J, Rachwal P, Turner DJ, Pollakis G, Hiscox JA, Matthews DA, O'Shea MK, Johnston AM, Wilson D, Hutley E, Smit E, Di Caro A, Wölfel R, Stoecker K, Fleischmann E, Gabriel M, Weller SA, Koivogui L, Diallo B, Keita S, Rambaut A, Formenty P, Günther S, Carroll MW (2016): *Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance*. **Nature** 530: 228–232.
- Rabenau HF, Schwebke, Blümel J, Eggers M, Rapp I, Steinmann J, Willkommen H (2016): *2. Mitteilung des DVV/GfV-Fachausschusses Virusdesinfektion zur DVV/RKI-Leitlinie in der Fassung vom 01.12.2014: Erläuterung zur Bedeutung, Anwendung und Berechnung des „Large-Volume-Platings“ (LVP)*. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz** 59: 540–542.
- Reichmann F, Pfitzner A, Rademacher G, Schwedinger E, Cussler K, Sauter-Louis CM (2016): *Incidence of bovine neonatal pancytopenia in 243 farms in Germany*. **BMC Vet Res** 12: 220.
- Ren H, Elgner F, Jiang B, Himmelsbach K, Medvedev R, Ploen D, Hildt E (2016): *The Autophagosomal SNARE Protein Syntaxin 17 Is an Essential Factor for the Hepatitis C Virus Life Cycle*. **J Virol** 90: 5989–6000.
- Renner M, Anliker B, Flory E, Scherer J, Schübler-Lenz M, Schweizer M, Ivics Z: *Regulation for Gene and Cell Therapy Medicinal Products in Europe*. In: Terai S, Suda T (Hrsg.), *Gene Therapy and Cell Therapy Through the Liver*. Tokyo: Springer, 2016. S. 105–123, ISBN 978-4-431-55665-7
- Ritter N, Schmalzing D, Ho K, Bishop J, Shahrokh Z, Rawat R, Sluzky V, Engelbergs J, Friedl E, Meiklejohn B (2016): *Science, Risks, and Regulations: Current Perspectives on Host Cell Protein Analysis and Control*. **BioProcess International** 14: 40–51.
- Salge-Bartels U, Heiden M, Seitz R, Gieseler F (2016): *PO-18 - Fibronectin EDA/EDB is expressed in adherent SCLC NCI-H69 cells and in pleural effusions of lung cancer patients: possible implication for drug resistance*. **Thromb Res** 140: 182–183.
- Sawatsky B, Bente DA, Czub M, von Messling V (2016): *Morbillivirus and henipavirus attachment protein cytoplasmic domains differently affect protein expression, fusion support and particle assembly*. **J Gen Virol** 97: 1066–1076.

- 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 (2016): *Safety aspects of the production of foods and food ingredients from insects*. *Mol Nutr Food Res* Sep 14 [Epub ahead of print].
- Schmid T, Gaede L, Böttcher K, Fichtner D, Beckmann R, Speck S, Becker F, Truyen U (2016): *Efficacy assessment of three inactivated koi herpes virus antigen preparations against experimental challenge virus infection in common carp*. *J Fish Dis* 39: 1007–1013.
- Schmidt R, Holznagel E, Neumann B, Alex N, Sawatsky B, Enkirch T, Pfeffermann K, Kruip C, von Messling V, Wagner R (2016): *Squalene-containing licensed adjuvants enhance strain-specific antibody responses against the influenza hemagglutinin and induce subtype-specific antibodies against the neuraminidase*. *Vaccine* 34: 5329–5335.
- Schülke S, Scheurer S (2016): *Immunologische Grundlagen und Pathomechanismen von Lebensmittelallergien*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59: 723–731.
- Schülke S, Vieths S (2016): *Dendritic cell targeting with C-type lectins for improvement of allergen immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 138: 568–570.
- Schülke S, Vogel L, Junker AC, Hanschmann KM, Flaczyk A, Vieths S, Scheurer S (2016): *A Fusion Protein Consisting of the Vaccine Adjuvant Monophosphoryl Lipid A and the Allergen Ovalbumin Boosts Allergen-Specific Th1, Th2, and Th17 Responses In Vitro*. *J Immunol Res* May 17 [Epub ahead of print].
- Schüssler-Lenz M, Beuneu C, Menezes-Ferreira M, Jekerle V, Bartunek J, Chamuleau S, Celis P, Doevendans P, O'Donovan M, Hill J, Hystad M, Jovinge S, Kyselovic J, Lipnik-Stangelj M, Maciulaitis R, Prasad K, Samuel A, Tenhunen O, Tonn T, Rosano G, Zeiher A, Salmikangas P (2016): *Cell-based therapies for cardiac repair: a meeting report on scientific observations and European regulatory viewpoints*. *Eur J Heart Fail* 18: 133–141.
- Schütz C, Varela JC, Perica K, Haupt C, Oelke M, Schneck JP (2016): *Antigen-specific T cell Redirectors: a nanoparticle based approach for redirecting T cells*. *Oncotarget* 7: 68503–68512.
- Sebe A, Ivics Z (2016): *Reprogramming of Human Fibroblasts to Induced Pluripotent Stem Cells with Sleeping Beauty Transposon-Based Stable Gene Delivery*. *Methods Mol Biol* 1400: 419–427.
- Sissoko D, Keita M, Diallo B, Aliabadi N, Fitter DL, Dahl BA, Akoi Bore J, Raymond Koundouno F, Singethan 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, Keita S, Harouna Djingarey M, Loman NJ, Günther S, Duraffour S (2016): *Ebola Virus Persistence in Breast Milk After No Reported Illness: A Likely Source of Virus Transmission From Mother to Child*. *Clin Infect Dis* Dec 10 [Epub ahead of print].
- Sommer AFR, Rivière L, Qu B, Schott K, Riess M, Ni Y, Shepard C, Schnellbächer E, Finkernagel M, Himmelsbach K, Welzel K, Ketter N, Donnerhak C, Münk C, Flory E, Liese J, Kim B, Urban S, König R (2016): *Restrictive influence of SAMHD1 on Hepatitis B Virus life cycle*. *Sci Rep* May 27 [Epub ahead of print].
- Stern D, Olson VA, Smith SK, Pietraszczyk M, Miller L, Miethe P, Dorner BG, Nitsche A (2016): *Rapid and sensitive point-of-care detection of Orthopoxviruses by ABICAP immunofiltration*. *Virol J* 13: 207.
- Streit R, Rocha F, Mentzer D, Keller-Stanislawski B (2016): *Schulterverletzung nach Impfung (SIRVA)*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 10–14.
- Tasew G, Gadisa E, Abera A, Zewude A, Chanyalew M, Aseffa A, Abebe M, Ritter U, van Zandbergen G, Laskay T, Tafess K (2016): *In vitro permissiveness of bovine neutrophils and monocyte derived macrophages to Leishmania donovani of Ethiopian isolate*. *Parasit Vectors* 9: 218.
- Thomas A, Biswas A, Dodd J, Philippou H, Hethershaw E, Ensikat HJ, Ivaskevicius V, Oldenburg J (2016): *Coagulation Factor XIIIa Subunit Missense Mutations Affect Structure and Function at the Various Steps of Factor XIII Action*. *Hum Mutat* 37: 1030–1041.
- 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 (2016): *BASALIT-trial: Double blind placebo controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch related soy allergy*. *Allergy* Dec 20 [Epub ahead of print].
- Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A, Ballmer-Weber BK, 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 JC (2016): *Standardization of double blind placebo controlled food challenge with soy within a multicentre trial*. *Clin Transl Allergy* 6: 39.
- Trösemeier JH, Musso D, Blümel J, Théze J, Pybus OG, Baylis SA (2016): *Genome Sequence of a Candidate World Health Organization Reference Strain of Zika Virus for Nucleic Acid Testing*. *Genome Announc* 4: e00917–16.

- Vannice KS, Giersing BK, Kaslow DC, Griffiths E, Meyer H, Barrett A, Durbin AP, Wood D, Hombach J (2016): Meeting Report: *WHO consultation on considerations for regulatory expectations of Zika virus vaccines for use during an emergency*. *Vaccine* Dec 1 [Epub ahead of print].
- Voigt F, Wiedemann L, Zuliani C, Querques I, Sebe A, Mátés L, Izsvák Z, Ivics Z, Barabas O (2016): *Sleeping Beauty transposase structure allows rational design of hyperactive variants for genetic engineering*. *Nat Commun* 7: 11126.
- Volz-Zang C, Keller-Stanislawski B (2016): *Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung des Risikos einer PML unter Tysabri-Behandlung*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 11–20.
- Volz-Zang C, Waibler Z (2016): *Sicherheit bei First-in-Man-Studien – In-vitro- und In-vivo-Forschung zur immunologischen Wirkung von TGN1412 und anderen monoklonalen Superagonisten*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 37–40.
- von Rhein C, Weidner T, Henß L, Martin J, Weber C, Sliva K, Schnierle BS (2016): *Curcumin and Boswellia serrata gum resin extract inhibit chikungunya and vesicular stomatitis virus infections in vitro*. *Antiviral Res* 125: 51–57.
- Waisman A, Hövelmeyer N, Diefenbach A, Schuppan D, Reddehase MJ, Kleinert H, Kaina B, Grabbe S, Galle PR, Theobald M, Zipp F, Sahin U, Türeci Ö, Kreiter S, Langguth P, Decker H, van Zandbergen G, Schild H (2016): *Past, present and future of immunology in Mainz*. *Cell Immunol* 308: 1–6.
- Waller T, Götz K, Spreitzer I, Bekerredjian-Ding I (2016): *Immunomodulatorische Wirkung von Outer Membrane Vesicles – Stand der Forschung und Implikationen für die Arzneimittelsicherheit*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 7: 30–34.
- Waller T, Kesper L, Hirschfeld J, Dommisch H, Kölpin J, Oldenburg J, Uebele J, Hoerauf A, Deschner J, Jepsen S, Bekerredjian-Ding I (2016): *Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Induce Selective Tumor Necrosis Factor Tolerance in a Toll-Like Receptor 4- and mTOR-Dependent Manner*. *Infect Immun* 84: 1194–1204.
- Wang J, Singh M, Sun C, Besser D, Prigione A, Ivics Z, Hurst LD, Izsvák Z (2016): *Isolation and cultivation of naive-like human pluripotent stem cells based on HERVH expression*. *Nat Protoc* 11: 327–346.
- Wangorsch A, Larsson H, Messmer M, García-Moral A, Lauer I, Wolfheimer S, Schülke S, Bartra J, Vieths S, Lidholm J, Scheurer S (2016): *Molecular cloning of plane pollen allergen Pla a 3 and its utility as diagnostic marker for plane pollen associated peach allergy*. *Clin Exp Allergy* 46: 764–774.
- Weise M, Wolff-Holz E (2016): *Möglichkeiten und Herausforderungen der Extrapolation bei Biosimilars*. *Z Gastroenterol* 54: 1211–1216.
- Weißmüller S, Kronhart S, Kreuz D, Schnierle B, Kalinke U, Kirberg J, Hanschmann KM, Waibler Z (2016): *TGN1412 induces lymphopenia and human cytokine release in a humanized mouse model*. *PLOS ONE* 9: e0149093.
- Wild E, Bonifas U, Klimek J, Trösemeier JH, Krämer B, Kegel B, Behrendorf-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.
- Wilkinson DE, Seiz PL, Schüttler CG, Gerlich WH, Glebe D, Scheiblaue H, Nick S, Chudy M, Dougall T, Stone L, Heath AB, Collaborative Study Group (2016): *International collaborative study on the 3rd WHO International Standard for hepatitis B surface antigen*. *J Clin Virol* 82: 173–180.
- Willkommen H, Blümel J, Brorson K, Chen D, Chen Q, Groener A, Kreil T, Ruffing M, Ruiz S, Scott D, Silvester G (2016): *Meeting Report: 2015 PDA Virus & TSE Safety Forum*. *PDA J Pharm Sci Technol* 70: 177–188.
- Worm M, Vieths S (2016): *Editorial zum Schwerpunktthema Lebensmittelallergien und andere Lebensmittelunverträglichkeiten*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59: 703–704.
- Worm M, Vieths S (2016): *Editorial zum Schwerpunktthema Lebensmittelallergien und andere Lebensmittelunverträglichkeiten (Teil 2)*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59: 819–820.
- Zhang Z, Gu Q, Jaguva Vasudevan AA, Jeyaraj M, Schmidt S, Zielonka J, Perkovic M, Heckel JO, Cichutek K, Häussinger D, Smits SH, Münk C (2016): *Vif Proteins from Diverse Human Immunodeficiency Virus/Simian Immunodeficiency Virus Lineages Have Distinct Binding Sites in A3C*. *J Virol* 90: 10193–10208.
- Zhang Z, Gu Q, Jaguva Vasudevan AA, Hain A, Kloke BP, Hasheminasab S, Mulnaes D, Sato K, Cichutek K, Häussinger D, Bravo IG, Smits SH, Gohlke H, Münk C (2016): *Determinants of FIV and HIV Vif sensitivity of feline APOBEC3 restriction factors*. *Retrovirology* 13: 46.
- Zhang W, Li L, Deng X, Blümel J, Nübling CM, Hunfeld A, Baylis SA, Delwart E (2016): *Viral nucleic acids in human plasma pools*. *Transfusion* 56: 2248–2255.
- Zimmer J, Vieths S, Kaul S (2016): *Standardization and Regulation of Allergen Products in the European Union*. *Curr Allergy Asthma Rep* 16: 21.



// IMPRESSUM PUBLISHING INFORMATION //

Herausgeber Publisher

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51-59

63225 Langen / Germany

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)

Konzept und Redaktion Concept and editing

Brigitte Morgenroth

Presse, Informationen *Press and Information Office*

Text Text

Brigitte Morgenroth, Dr. Corinna Volz-Zang, Dörte Ruhaltinger

Presse, Informationen *Press and Information Office*

Lektorat Proofreading

Kirsten Külker, Berlin

Neil Cross, Derbyshire

Übersetzung Translation

Neil Cross, Derbyshire

Layout und grafische Produktion Layout and graphical production

Nicole Kruse, XYMBOL – design strategies, Seeheim-Jugenheim

Fotos/Illustrationen Photos/Illustrations

Marco Reiss: S. 1, 2, 3, 10, 13, 25, 27, 29, 31, 33, 34, 35, 37, 39, 45, 56, 58, 67, 69, 74, 84, 85, 87, 97, 103;

Andreas Buck: S. 4, 5, 14, 15, 18, 22, 23, 25, 38, 39, 44, 47, 63, 75, 78, 80, 98, 102;

Brigitte Morgenroth: S. 6, 7, 8, 9, 11, 16, 17, 19, 21, 42, 46, 49, 68, 70, 79, 81, 86, 94;

Fotolia.com: S. 12 ©analysis 121980, 26 ©Vera Kuttelvaserova, 32 ©tacio philip, 62 ©Thomas Mandel,

64, 96 ©Africa Studio, 66 ©Harald Biebel; Ulli Zöllner: S. 20, 82, 83, 88; ZMB, Universität Zürich: S. 24;

Pixelio.de: S. 90 ©Huskyherz; Universität Bonn, Ricarda Schmithausen: S. 29; Dr. Klaus Boller: S. 30;

RCSB PDB: S. 33; Stefan Schille / Immunologie PEI: S. 35; NICHD: S. 36 J. Lippincott-Schwartz;

CDC: S. 51 Gathany, 92 Palmer; WHO: S. 52; Claudia Duncker: S. 72; Dr. Ingo Spreitzer / Mikrobiologie PEI: S. 90;

Klawitter S et al.: Nature Communications: S. 100, S. 135 Hümmer Elektrotechnik

Druck Printing

Ruksaldruck GmbH und Co. KG, Berlin

Stand Mai 2017 *Information correct as of May 2017*

Die Verwendung von männlichen Personenbezeichnungen umfasst grundsätzlich weibliche wie männliche Beschäftigte.

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.

Jahresbericht (Print) ISSN 1430-7618

Jahresbericht (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