

Curevac und BioNTech

Zwei deutsche Leuchttürme im Kampf gegen COVID-19

Die COVID-19-Pandemie hat seit Anfang 2020 weltweit Gesellschaft und Wirtschaft fest im Griff, die kurz- und mittelfristigen Auswirkungen auf das gesellschaftliche Leben sind noch nicht abschätzbar. Den Virologen war früh klar, dass nur ein Impfstoff die Pandemie wirksam bekämpfen kann. Nachdem am 12.01.2020 die genetische Sequenz des SARS-CoV2-Virus veröffentlicht worden war, begann der globale Entwicklungswettbewerb für den ersten wirksamen COVID-19-Impfstoff. Höchst erfreulich aus deutscher Sicht ist, dass die BioNTech SE aus Mainz das globale Wettrennen mit der Zulassung von BNT162b2 – Markenname COMIRNATY – am 01.12.2020 mit der Notfallzulassung durch die britische Zulassungsbehörde MHRA gewonnen hat, mit der Zulassung des Curevac-Impfstoffs ist im 2. Quartal 2021 zu rechnen. Im nachfolgenden Artikel wird die COVID-19-Impfstoffentwicklung bei der BioNTech und Curevac dargestellt und die Gründe für den Erfolg der BioNTech untersucht.

Einleitung

Seit Ende 2019 hält das SARS-CoV2-Virus die Welt in Atem. Zuerst sah man im Fernsehen Bilder vom Lockdown in Wuhan/China und viele Experten dachten, dass es sich hier um eine lokale bzw. rein chinesische Virus-Epidemie handeln würde. Doch Anfang Febr. 2020 tauchten die ersten COVID-19-Infektionen in Deutschland bei Webasto in München, in Norditalien, in Spanien usw. auf – das Virus griff in Europa rasch um sich. Anfang März sprach man bereits von der globalen COVID-19-Pandemie, der Lockdown in Deutschland erfolgte dann am 13.03. Die Auswirkungen auf das öffentliche Leben und die Wirtschaft waren und sind immer noch dramatisch. Das deutsche Bruttoinlandsprodukt brach im 2. Quartal 2020 um 9,7 % ein [1], weltweit gibt es mittlerweile mehr als 90 Mio. Infizierte und 2 Mio. Tote – die Dunkelziffer ist hoch. Der zweite Lockdown – zuerst in einer Light-

Version – begann in Deutschland am 02.11.2020, der zweite Lockdown – in einer Hart-Version – folgte am 16.12.2020. Am 15.12. beunruhigte die Meldung der in Großbritannien festgestellten B.1.1.7-Mutation des Virus die Öffentlichkeit, weitere Meldungen über eine Südafrika-(B.1.351)- und Brasilien-(B.1.1.248)-Mutation folgten. Die Mutationen sollen aggressiver als das ursprüngliche Virus sein, was das Ansteckungspotenzial anbetrifft.

Krampfhaft wurde nach Medikamenten zum Einsatz gegen das Virus gesucht. Das altbewährte Malaria-Mittel Hydroxychloroquin wurde an COVID-19-Patienten verabreicht, aber die Nebenwirkungen waren zu hoch. Das Virostatikum Remdesivir, ursprünglich eingesetzt zur Therapie bei Ebola- und Marburgvirus-Infektionen, erhielt am 22.10.2020 als erstes Medikament eine FDA-Notfallzulassung für die Behandlung von schwer erkrankten COVID-19-Patienten. In einer Studie des US National Institute of Health wurde gezeigt, dass Remde-

sivir zwar die Erholungszeit der Patienten von 15 auf 10 Tage verkürzt, die Mortalität der Patienten aber nicht signifikant gesenkt werden konnte. Am 09.11.2020 erhielt der monoklonale Antikörper Bamlanivimab eine Notfallzulassung von der FDA für Hochrisikopatienten mit mild-moderatem COVID-19-Verlauf, am 22.11.2020 folgte die Notfallzulassung der FDA für den Antikörper-Cocktail von Regeneron zur Reduzierung der Viruslast, der bereits Präsident Trump verabreicht worden war.

Die Virologen waren sich rasch einig, dass nur ein wirksamer Impfstoff die Pandemie unter Kontrolle bringen konnte. Im Jan. 2020 begann der globale Wettbewerb um den ersten COVID-19-Impfstoff. Nachdem einige Impfstoffkandidaten im Juni/Juli in die Phase II/III gingen, begannen die Regierungen weltweit COVID-19-Impfstoffe auf Vorrat bei den prospektiven Lieferanten zu ordern. Der COVID-19-Impfstoffmarkt wird auf 39,5 Mrd. US-Dollar im Jahre 2021 geschätzt [2], der Preis pro Impfstoffdosis reicht von 3 US-Dollar für den AZ-Impfstoff, 8,50 US-Dollar für den J&J-Impfstoff, 19,50 US-Dollar für den BioNTech-Impfstoff bis zu 25 US-Dollar für den Moderna-Impfstoff. Die Entwicklungskosten des Curevac-Impfstoffs werden mit ca. 700 Mio. Euro angegeben [3]. Erfreulich aus deutscher Sicht ist, dass mit der Curevac AG und der BioNTech SE gleich 2 deutsche Biotechnologieunternehmen mit in vorderster Linie der COVID-19-Impfstoffentwickler zu finden sind. Im Folgenden soll kurz eine Übersicht mit den global am weitest fortgeschrittenen Impfstoffkandidaten gegeben werden, um dann ausführlich den Werdegang und einen Ausblick der beiden deutschen Leuchttürme BioNTech und Curevac zu geben.

Übersicht COVID-19- Impfstoffkandidaten in Phase II/III

Insgesamt waren im Herbst 2020 weltweit mehr als 200 COVID-19-Impfstoffkandidaten in der klinischen Entwicklung, davon 10 in Phase II/III (siehe Tab. 1). Der bereits am 11.08.2020 in Russland zugelassene COVID-19-Impfstoff Sputnik V des Moskauer Gamaleya-Forschungszentrums für Epidemiologie und Mikrobiologie wird in der Übersicht nicht berücksichtigt, da die Zulassung von Sputnik V auf Basis der Ergebnisse mit nur 100 Probanden erfolgte und damit nach internationalen Standards noch nicht genügend erprobt ist. Am intensivsten wird in den USA nach dem neuen Impfstoff geforscht, gefolgt von China und Deutschland. Ein COVID-19-Impfstoff gilt als geopolitischer Machtfaktor – entsprechend großzügig werden die Impfstoffentwickler lokal finanziell unterstützt. Im Durchschnitt dauerte es in der Vergangenheit 10 Jahre, um einen neuen Impfstoff zu entwickeln und zuzulassen. Angesichts der fulminanten, globalen COVID-19-Krise hofften alle Hersteller, die Entwicklungs- und Zulassungszeit eines neuen COVID-19-Impfstoffs auf unter ein Jahr reduzieren zu können, sodass bis Ende 2020/Anfang 2021 einer oder mehrere COVID-19-Impfstoffe auf den Markt kommen könnten. Die Zulassungsbehörden hatten früh ihre Bereitschaft für eine Fast-Track-Zulassung (fast track approval) signalisiert. Am 02.12.2020 hat die britische Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) dann tatsächlich dem BioNTech-Impfstoff BNT162b2 – Markenname COMIRNATY® – eine Notfallzulassung für Großbritannien erteilt – 11 Monate nach dem Start der Impfstoffentwicklung bei BioNTech. BNT162b2 ist damit weltweit der erste, nach westlichen Entwicklungsstandards zugelassene COVID-19-Impfstoff, die Wirksamkeit beträgt 95 %, schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Notfallzulassung durch Health Canada erfolgte

am 09.12.2020, die FDA-Notfallzulassung am 11.12.2020, die EU-Kommission hat die vorläufige Zulassung am 21.12.2020 erteilt. Ein weiteres Novum ist, dass 3 der COVID-19-Impfstoffkandidaten auf einer mRNA-Basis arbeiten. Bis dato wurde weltweit noch kein Impfstoff auf mRNA-Basis zugelassen. Der Moderna-Impfstoff mRNA-1273 erhielt am 18.12. die Notfallzulassung von der FDA und am 23.12. die Health-Canada-Notfallzulassung. Die vorläufige Zulassung durch die EU-Kommission erfolgte am 06.01.2021. Die Wirksamkeit des Impfstoffs beträgt 94 %, auch für den Moderna-Impfstoff wurden keine schweren Nebenwirkungen gemeldet. Als dritter Impfstoff erhielt AZD 1222 von Astra Zeneca/Oxford University am 30.12.2020 die Zulassung der MHRA für das Full-Dose-full-Dose-Dosierungsschema, das eine Wirksamkeit von 62 % in der Phase-II/III-Studie gezeigt hat. Die EU-Notfallzulassung wurde am 12.01.2021 beantragt. Sinopharm erhielt am 31.12. die erste reguläre Zulassung seines COVID-19-Impfstoffs für China, die Wirksamkeit des Impfstoffs beträgt 79 %. In China wurden bereits seit Juli 2020 COVID-19-Impfungen auf Basis von Notfallzulassungen durchgeführt. Von den in Tab. 1 aufgeführten Kandidaten könnten der Novavax- und J&J-Impfstoff im 1. Quartal 2021 auf den Markt kommen, der Curevac-Impfstoff im 2. Quartal. Der Sanofi/GSK-Impfstoffkandidat hat in der Phase-I/II-Studie nur eine geringe Immunantwort gezeigt, ein neuer Impfstoffkandidat soll im Jahr 2021 entwickelt werden. Auf den Webseiten der beiden anderen chinesischen Impfstoffentwickler, Sinovac und CanSino Biologics, findet man nur spärliche Informationen zur laufenden Phase-III-Studie. Wann und wo diese Impfstoffe zugelassen werden, ist ungewiss.

Curevac AG

Die Curevac wurde im Jahre 2000 in Tübingen gegründet, es war das welt-

weit erste Biotechnologieunternehmen, das mRNA erfolgreich für medizinische Zwecke eingesetzt hat [6]. CEO war Dr. Ingmar Hoerr, der in seiner Dissertation gezeigt hatte, dass das instabile Biomolekül mRNA bei direkter Verabreichung ins Gewebe als therapeutischer Impfstoff eingesetzt werden kann, wenn es zuvor optimiert wird. Zum Transport in die Zielzellen hat die Curevac eine proprietäre Transporttechnologie entwickelt. Hauptinvestor war – und ist es noch bis heute – die divini Hopp BioTech Holding GmbH & Co. KG von Dietmar Hopp, einem der Mitbegründer der SAP AG, der sehr früh sein Interesse an Investments in die deutsche Biotechnologie entdeckt hatte. Curevac hat im Laufe der Zeit eine patentgeschützte mRNA-Technologieplattform entwickelt und eine strategische, zielgerichtete mRNA-basierte Pipeline aufgebaut, die sich auf 3 Bereiche konzentriert: prophylaktische Impfstoffe (Phase-I/II-Kandidaten), Krebsimmuntherapien (Phase-I-Kandidaten) und proteinbasierte Therapien (präklinische Kandidaten). Neben der Entwicklung eigener Wirkstoffkandidaten ist die Curevac Entwicklungskooperationen z. B. mit Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genmab, Casebio Therapeutics eingegangen. Die Produktion der Wirkstoffe erfolgt ausschließlich hausintern nach GMP-Standards. Für die Herstellung des COVID-19-Impfstoffs wurden Kooperationen mit anderen Lieferanten, z. B. Wacker Chemie, eingegangen. Spektakulär war die Beteiligung der Bill-und-Melinda-Gates-Stiftung an der Curevac AG im Jahre 2015 mit 46 Mio. Euro. Hintergrund der Beteiligung war der Gedanke, dass der Curevac-mRNA-Impfstoff nicht die Kühlkette der herkömmlichen Impfstoffe benötigt, was gerade in subtropischen und tropischen Entwicklungsländern, in denen die Gates-Stiftung aktiv ist, von Vorteil ist. Curevac hat heute über 500 Mitarbeiter, der Umsatz der Curevac AG belief sich im Jahre 2018 auf 12,6 Mio. Euro, der Jahresfehlbetrag auf 74 Mio. Euro.

■ **Tabelle 1**

Phase-II/III-COVID-19-Impfstoffkandidaten (Stand: 15.01.2021; Quellen: [4,5] und eigene Recherchen).

Anbieter	Phase	Impfstoffbasis	Anmerkungen
BioNTech (D) BNT162b2	siehe Tab. 2	mRNA	Erfahrung in der Entwicklung von Krebsmedikamenten auf mRNA-Basis
Moderna (USA) mRNA-1273	Phase-III-Studie mit 30 000 Probanden startete Ende Juli 2020 in den USA; Interimsanalyse der Phase-III-Studie wurde am 16.11. veröffentlicht; Wirksamkeit von 94,1 %, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (serious side effects); Notfallzulassung durch die FDA erfolgte am 18.12., die vorläufige Zulassung durch die EU-Kommission am 06.01.2021	mRNA	Erfahrung in der Entwicklung von Impfstoffen und Krebsmedikamenten auf mRNA-Basis; finanziell unterstützt durch die Operation Wrap Speed in den USA
Curevac (D) CVnCoV-Programm	siehe Tab. 3	mRNA	Erfahrung in der Entwicklung von Impfstoffen und Krebsmedikamenten auf mRNA-Basis
Astra Zeneca/ Oxford University (UK) AZD 1222	Phase-III-Studie mit 30 000 Probanden startete Ende Aug. 2020 in den USA; Studie im Sept. wegen Nebenwirkungen bei einem Patienten gestoppt; Hintergrund konnte geklärt werden, Studie wurde fortgesetzt; 22.10. ein Todesfall in Brasilien; Interimsanalyse der Phase-III-Studie am 23.11. publiziert; Wirksamkeit Full-Dose-full-Dose-Dosierungsschema bei 62 % (9 000 Probanden); bei Half-Dose-full-Dose-Schema 90 % (2 741 Probanden); 30.12. MHRA-Zulassung für das Full-Dose-full-Dose-Schema; am 12.01.2021 wurde die EU-Notfallzulassung beantragt; für die FDA-Zulassung in den USA ist eine neue Phase-III-Studie erforderlich.	Vektorimpfstoff; genetisch modifiziertes Adenovirus	Erfahrung mit der Entwicklung eines Ebola-Impfstoffs
J & J (USA) JNJ-78436735	Globale Phase-III-Studie mit 60 000 Probanden am 24.09.2020 gestartet; 13.10. ein Patient mit Nebenwirkungen; EU- und FDA-Notfallzulassung in Q1 2021 angestrebt.	Vektorimpfstoff; genetisch modifiziertes Adenovirus	Finanziell unterstützt durch die Operation Wrap Speed in den USA.
Novavax (USA) NVX-COV 2373	erste positive Phase-I/II-Daten am 04.08.2020 vorgestellt; Phase III startete mit 15 000 Probanden im UK am 24.09.; Patienteneinschluss (enrollment) am 30.11. abgeschlossen; Phase-III-Studie in den USA Ende Dez. gestartet.	Totimpfstoff mit genetisch hergestelltem Virusantigen	Finanziell unterstützt durch die Operation Wrap Speed in den USA.
Sinopharm (China)	Phase-III-Studie im Juli 2020 gestartet mit 15 000 Probanden in China, den Vereinigten Arabischen Emiraten und Bahrein. Status der Studie unbekannt 14.12. Studienunterbrechung in Peru wg. Nebenwirkung; 31.12. erste reguläre Zulassung in China erteilt, Wirksamkeit 79 %.	Totimpfstoff; inaktiviertes Coronavirus	
Sinovac (China) CoronaVac	Phase-III-Studie am 22.09.2020 mit 12 000 Probanden in der Türkei und weiteren Orten gestartet; Status der Studie unbekannt 10.11. ein Todesfall in Brasilien; Auswertung der Phase-III-Studie in Brasilien zeigte eine Wirksamkeit von 79%.	Totimpfstoff, inaktiviertes Coronavirus	
CanSino Biologics (China) Ad5-nCoV	Phase-III-Studie mit 10 000 Probanden in Pakistan und Russland gestartet; Status der Studie unbekannt	Vektorimpfstoff; genetisch modifiziertes Adenovirus	
Sanofi/GSK (F/UK) SARS-CoV-2 vaccine	Sept. 2020: Start Phase-I/II-Studie; 11.12. Impfstoffkandidat zeigt unzureichende Immunantwort. Neuer Impfstoffkandidat soll bis Ende 2021 entwickelt werden.	Totimpfstoff mit gentechnisch hergestelltem Antigen und Adjuvans	

■ Tabelle 2

Entwicklung des BioNTech-COVID-19-Impfstoffkandidaten BNT162b2 im Jahre 2020/2021.

Jahr	BioNTech-Aktivität
12.01.2020	Veröffentlichung der genetischen Sequenz des SARS-CoV2 Virus
Mitte Jan. 2020	Initiierung des BioNTech-internen „Lightspeed“-Projekts zur Entwicklung eines mRNA-basierten Impfstoffs: <ul style="list-style-type: none"> • Kandidatensuche/-auswahl • Tierstudien • Tox-Studien • GMP-Herstellung
16.03.2020	Veröffentlichung Co-Development und Vertriebsvereinbarung mit Fosun Pharma für China
17.03.2020	Veröffentlichung Co-Development und Vertriebsvereinbarung mit Pfizer; globale, gemeinsame Kommerzialisierung außerhalb Chinas bis auf Deutschland und die Türkei
22.04.2020	Start der Phase I/II mit über 200 Probanden/4 Wirkstärken in Deutschland
05.05.2020	Start der Phase I/II mit über 360 Probanden/4 Wirkstärken in den USA
01.07.2020	Veröffentlichung der vorläufigen, positiven Phase-I/II-Daten für BNT162b1 für die USA
13.07.2020	FDA gewährt Fast Track Designation für 2 Impfstoffkandidaten
20.07.2020	Veröffentlichung der vorläufigen, positiven Phase-I/II-Daten für BNT162b1 für Deutschland
27.07.2020	Start der globalen Phase-II/III-Schlüsselstudie mit 30 000 Probanden in den USA, D, Brasilien und Argentinien mit dem Lead-Kandidaten BNT162b2
05.08.2020	Fosun Pharma startet Phase-I-Studie mit 144 Probanden in China
07.09.2020	PEI erteilt Erlaubnis zur Durchführung der Phase-II/III-Studie in Deutschland
12.09.2020	Erweiterung der Phase-II/III-Studie auf 44 000 Patienten; Subpopulationen jüngere Patienten ab 16 Jahren und chronisch-stabile HIV-Patienten werden eingeschlossen
15.09.2020	Bund stellt bis zu 375 Mio. Euro für die Forschung und Produktion des Impfstoffs zur Verfügung
17.09.2020	Erwerb der Impfstoffproduktion von Novartis in Marburg; Kapazität bis zu 750 Mio. Dosen/Jahr
06.10.2020	Rolling-Review-Verfahren mit EMA, MHRA und Health Canada startet
20.11.2020	Veröffentlichung der Phase-III-Interimsanalyse
20.11.2020	Einreichung der Notfallzulassung bei der FDA
25.11.2020	Start Phase-II-Studie in China
01.12.2020	Einreichung der Notfallzulassung bei der EMA, MHRA und weiteren Behörden
02.12.2020	MHRA erteilt Notfallzulassung für UK; UK hat 40 Mio. Dosen bestellt
09.12.2020	Health Canada erteilt Notfallzulassung
11.12.2020	FDA erteilt Notfallzulassung
21.12.2020	EU-Kommission erteilt vorläufige Zulassung
Dez. 2020	Auslieferung von insgesamt 50 Mio. Dosen zusammen mit Pfizer
2021	Auslieferung von 2 Mrd. Dosen zusammen mit Pfizer geplant

BioNTech SE

Die BioNTech GmbH wurde im Jahre 2008 von Prof. Ugur Sahin, seiner Frau Özlem Türeci und Christoph Huber in Mainz gegründet, Hauptinvestor war und ist die Santo Holding der Brüder Strüngmann, die im Jahre 2005 die Hexal AG, einer der führenden Generikahersteller in Deutschland, an die Sandoz AG, heute Teil der Novartis AG, für 6,2 Mrd. Euro verkauft hatten. Das Startkapital der BioNTech betrug 150 Mio. Euro. Die BioNTech hat sich

von Anfang an auf die Tumorbehandlung spezialisiert [7]. Die Mission der BioNTech ist es, die Tumorthherapie zu individualisieren. Jeder Tumor ist einzigartig, also muss auch die Behandlung des Tumors individuell (einzigartig) sein, basierend auf den genetischen Merkmalen des jeweiligen Tumors. Basis für die Medikamentenentwicklung ist die proprietäre mRNA-Technologieplattform. Zur Behandlung des Tumors soll das volle Potenzial des Immunsystems ausgeschöpft werden. Die patentgeschützte,

breit aufgestellte BioNTech-Pipeline umfasst mRNA-basierte Immunaktivatoren, Antigen-spezifische T-Zellen und Antikörper sowie definierte Immunmodulatoren für diverse Immunzellmechanismen. Zudem werden Präparate mit unterschiedlichen, synergistischen Wirkmechanismen kombiniert, um die Aktivität der Medikamentenkandidaten weiter zu erhöhen und Resistenzen entgegenzuwirken. Der Fokus der Produktpipeline liegt auf der Onkologie, Stand Jan. 2021 waren 13 Produktkandidaten in Phase-I/

II-Studien. Auch die BioNTech ist zur Finanzierung des Unternehmens im Zeitraum 2015–2018 umfangreiche Entwicklungskooperationen eingegangen, z. B. mit Genentech, Regeneron, Bayer, Sanofi, Genmab, Pfizer, Eli Lilly. Die GMP-Produktion der Wirkstoffkandidaten erfolgt hausintern. Für die Steigerung der Produktion von BNT162b2 wurden Kooperationen mit anderen Lieferanten, z. B. Rentschler, Dermapharm, eingegangen. Im Jahre 2019 belief sich der Umsatz der BioNTech SE auf 108 Mio. Euro, der Jahresfehlbetrag betrug 179 Mio. Euro. Die BioNTech hat 1 500 Mitarbeiter.

COVID-19-Strategie der BioNTech SE

Die Entwicklung und die klinischen Studien für Immunonkologika sind teuer. Die BioNTech hat die Jahre

2018 und 2019 sehr effektiv genutzt, um ein solides finanzielles Fundament für die Entwicklung ihrer mRNA-Kandidatenpipeline zu legen. Am 04.01.2018 konnte die Series-A-Finanzierungsrunde mit einem für europäische Verhältnisse Rekordvolumen von 270 Mio. US-Dollar geschlossen werden, am 09.07.2019 folgte dann das erfolgreiche Closing der Series-B-Finanzierungsrunde mit 325 Mio. US-Dollar. Investoren waren neben der Santo Holding der Brüder Strüngmann große amerikanische Investoren, die von der Attraktivität der BioNTech-mRNA-Plattformtechnologie überzeugt waren. Die Krönung war dann der Börsengang an der Nasdaq am 10.10.2019, der nochmals 141 Mio. Euro einbrachte. Damit war die Kasse der BioNTech Ende 2019 mit mehr als 600 Mio. Euro gut gefüllt. Der Ausgabekurs der BioNTech-Aktie

an der Nasdaq betrug 15 US-Dollar, Stand 15.01.2021 ist die Aktie 105 US-Dollar wert [8]. Im Juni 2020 konnten über ein Private-Placement-Verfahren nochmals 250 Mio. US-Dollar eingeworben werden.

Nachdem am 12.01.2020 die genetische Sequenz des SARS-CoV2-Virus veröffentlicht wurde, war man sich bei der BioNTech sehr schnell im Klaren, dass man auf Basis der vorhandenen und erprobten mRNA-Plattformtechnologie einen mRNA-Impfstoffkandidaten für das SARS-CoV2-Virus entwickeln konnte. Das Projekt „Lightspeed“ wurde aus der Taufe gehoben und mit sprichwörtlicher Lichtgeschwindigkeit vorangetrieben (Tab. 2). Mitte März waren mit Pfizer der geeignete Co-Development- und Vertriebspartner für die USA/Rest der Welt und mit Fosun Pharma der geeignete Co-Development- und



YOUR SAFETY OUR MISSION

- ▶ Tired of persistent pharmacovigilance questions? Get on board with FGK PV!
- ▶ An international team of experts committed to quality at every step of the way
- ▶ Full range of tailorable vigilance services to meet drug, device and cosmetics safety obligations

fgk-pv.com

FGK Pharmacovigilance GmbH is a close-knit team of professionals supporting pharmaceutical, biotech, and medical device companies with their legal obligations in managing risk-benefit profile of their products. Our services can be added to existing vigilance system of a client on a modular basis or comprise a stand-alone center of product vigilance on national, international or global level.

Heimeranstrasse 35
80339 Munich · Germany

+49 89 893 119-0
info@fgk-pv.com

Because safety comes first

FGK
PHARMACOVIGILANCE

Vertriebspartner für China gefunden. Mit beiden Partnern ist ein Gross-Profit-Sharing vereinbart. In Deutschland und der Türkei möchte BioNTech den Impfstoff selbst vermarkten. Mit der Genehmigung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) startete in Deutschland am 23.04. eine Phase-I/II-Studie mit 200 Probanden und 4 Wirkstärken, in den USA startete die Phase-I/II-Studie mit 360 Probanden am 05.05. Am 01.07. wurden die vorläufigen, positiven Ergebnisse der Phase-I/II-Studie für die USA veröffentlicht, am 13.07. erteilte die FDA einen Fast-Track-Status (fast track designation) für 2 Impfstoffkandidaten. Die Veröffentlichung der vorläufigen, positiven Phase-I/II-Daten für Deutschland erfolgte am 20.07. Am 27.07. erfolgte der Start der globalen Phase-II/III-Schlüsselstudie mit 30 000 Probanden in den USA, Deutschland, Brasilien und Argentinien mit dem Lead-Kandidaten BNT162b2, die am 12.09. auf 44 000 Probanden erhöht wurde. Fosun Pharma startete die Phase-I-Studie in China mit 144 Probanden am 05.08. und die Phase-IIa-Studie am 16.11.2020. Der Bund stellte am 15.09. bis zu 375 Mio. Euro für die Forschung und Produktion des Impfstoffs zur Verfügung, am 17.09. kaufte die BioNTech die Novartis-Impfstoffproduktionsanlagen in Marburg. Am 06.10. wurde das Rolling-Review-Verfahren für BNT162b2 bei der EMA, MHRA und Health Canada eingeleitet. Die Ergebnisse der Interimsanalyse der Phase-III-Studie wurden am 20.11. veröffentlicht. Bei mehr als 95 % der Probanden war die zweimalige Impfung mit BNT162b2 im Abstand von 21 Tagen erfolgreich, schwere Nebenwirkungen wurden bei keinem Probanden festgestellt. Der Impfstoff zeigte auch eine 95%ige Wirksamkeit in der Risikogruppe der älteren Patienten ab 65 Jahren. Am gleichen Tag erfolgte die Einreichung der Unterlagen bei der FDA für eine Notfallzulassung. Am 01.12. wurde die Notfallzulassung für BNT162b2 bei der EMA, MHRA und weiteren Zulassungsbehörden beantragt. Am 02.12.

erhielt BioNTech die Notfallzulassung von der MHRA für Großbritannien. Am 09.12. erfolgte die Notfallzulassung durch Health Canada, am 11.12. durch die FDA, am 21.12. erteilte die EU-Kommission die vorläufige Zulassung. Am 20.01.2021 gab es eine Pressemitteilung der BioNTech, dass der Impfstoff BNT162b2 auch gegen das mutierte B.1.1.7-Virus wirksam ist [9]. Im Jahr 2020 wurden noch 50 Mio. Impfstoffdosen ausgeliefert. Für 2021 liegen Lieferverträge für 550 Mio. Dosen vor und Lieferoptionen für weitere 600 Mio. Dosen. Die Produktionskapazität von BioNTech/Pfizer für BNT162b2 beläuft sich auf 1,3 Mrd. Dosen, soll aber im Jahre 2021 auf 2 Mrd. Dosen erweitert werden. Der globale Umsatz mit BNT162b2 im Jahre 2021 wird auf 14,3 Mrd. US-Dollar geschätzt [2], was einem Marktanteil von 37 % entspricht. Fast gleichauf im Rennen um die erste Zulassung eines COVID-19-Impfstoffs ist der Moderna-Impfstoff mRNA-1273, der bei Kühlschranktemperatur gelagert werden kann, für den BioNTech-Impfstoff ist die Lagerung bei -70°C erforderlich. Aber BioNTech arbeitet daran, ihren COVID-19-Impfstoff bis Mitte 2021 bei Kühlschranktemperaturen lagern zu können. Der globale Moderna-Umsatz mit mRNA-1273 im Jahr 2021 wird auf 10,9 Mrd. US-Dollar geschätzt [2], was einem Marktanteil von 28 % entspricht. Für AZ D1222, den Impfstoff von AstraZeneca, wird ein Umsatz im Jahr 2021 von 6,4 Mrd. US-Dollar prognostiziert (17 % Marktanteil).

COVID-19-Strategie der Curevac AG

Curevac ist seit dem Jahre 2000 einer der weltweiten Pioniere für die Entwicklung von mRNA-basierten Medikamenten und Impfstoffen. Seit 2007 ist die Curevac im Bereich der Entwicklung von prophylaktischen Impfstoffen tätig, im Jahr 2017 hatte man bei Curevac bereits am Coronavirus bzw. an MERS geforscht. In einer klinischen Phase-I-Studie mit ei-

nem Tollwut-Impfstoffkandidaten wurden positive Daten erzielt, dabei konnten mit einer sehr niedrigen Impfdosis sämtliche Teilnehmer immunisiert werden. Curevac ist auch in der Lage, mRNA-basierte Impfstoffe in großem Maßstab herzustellen. Der Startschuss für das COVID-19-Impfstoffprojekt erfolgte zeitgleich mit BioNTech Mitte Jan. 2020 (Tab. 3). Ende Jan. vereinbarten Curevac und die Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) die Zusammenarbeit zur Entwicklung eines COVID-19-Impfstoffs. Im März wählte man intern die erfolgversprechendsten Impfstoffkandidaten aus, Mitte Mai lagen entsprechende präklinische Daten für diese Kandidaten vor, am 17.06. startete die Phase-I-Studie in Deutschland und Belgien mit 168 Probanden, die Phase-IIa-Dosisfindungsstudie mit 600 Probanden begann am 29.09. in Panama und Peru. Die Phase-IIb/III-Studie mit geplanten 35 000 Probanden startete in Europa und Lateinamerika am 14.12.; mit den Ergebnissen wird bis zum Ende des 1. Quartals 2021 gerechnet, eine Zulassung wird für die Mitte des 2. Quartals avisiert. Curevac hat Lieferverträge über 405 Mio. Dosen vorliegen. Der Curevac-Impfstoff ist bei Kühlschranktemperaturen lagerbar. Am 20.07. vereinbarten Curevac und die GlaxoSmithKline plc (GSK) eine strategische mRNA-Technologiepartnerschaft. Am 07.01.2021 hat Curevac einen Kooperations- und Servicevertrag mit der Bayer AG abgeschlossen. Bayer unterstützt Curevac bei der Entwicklung und Zulassung des COVID-19-Impfstoffs sowie beim Vertrieb in Europa und ausgewählten außereuropäischen Märkten. In diesen außereuropäischen Märkten hat Bayer die Option, Zulassungsinhaber des COVID-19-Impfstoffs zu werden.

Interessant ist es, sich die Finanzierung der Curevac im Jahre 2020 anzusehen. Seit der Gründung waren bis Anfang 2020 insgesamt 326 Mio. Euro als Investments in die Curevac geflossen [10]. Am 03.03.2020 nahm der damalige Curevac-CEO, Daniel Menichella,

■ **Tabelle 3****Entwicklung des Curevac-COVID-19-CVnVoV-Programms im Jahre 2020/2021.**

Jahr	Curevac-Aktivität
Mitte Jan. 2020	Start des COVID-19-Projektes, nachdem die genetische Sequenz des SARS-CoV2-Virus bekanntgegeben worden war
31.01.2020	Curevac und CEPI vereinbaren Zusammenarbeit zur Entwicklung eines COVID-19-Impfstoffs
März 2020	interne Auswahl der erfolgversprechendsten Impfstoffkandidaten
14.05.2020	Veröffentlichung positiver präklinischer Ergebnisse der Impfstoffkandidaten
17.06.2020	Start der Phase-I-Studie in Deutschland und Belgien, suchen der optimalen Impfdosis
20.07.2020	Curevac und GSK vereinbaren strategische mRNA-Technologiepartnerschaft
16.09.2020	Bund stellt bis zu 252 Mio. Euro für die Forschung und Produktion des Impfstoffs zur Verfügung
29.09.2020	Start der Phase-IIa-Dosisfindungsstudie mit 690 Probanden in Peru und Panama
14.12.2020	Start Phase-IIb/III-Studie mit 35 000 Probanden in der EU und Lateinamerika
07.01.2021	Kooperations- und Servicevertrag mit der Bayer AG

an einem Round-Table-Gespräch im Weißen Haus mit Präsident Trump und Vertretern des amerikanischen COVID-Krisenstabes teil und stellte das Curevac-Programm zur Entwicklung eines COVID-19-Impfstoffs vor, woraufhin Präsident Trump gleich die gesamte Curevac-Impfstoffproduktion für die USA kaufen wollte. Um den Ausverkauf der deutschen Spitzenforschung zu verhindern, kündigte Wirtschaftsminister Altmaier am 15.06.2020 an, dass sich der Bund über die Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW) mit 300 Mio. Euro oder 23 % an der Curevac beteiligt. Am 06.07.2020 stellten die Europäische Investmentbank und die Europäische Kommission Curevac 75 Mio. Euro zur Entwicklung und Ausweitung der COVID-19-Impfstoffproduktion zur Verfügung. Am 20.07.2020 haben sich dann auch noch GSK und die Qatar Investment Authority an der Curevac beteiligt, womit für diese Finanzierungsrunde ein stolzes Volumen von 640 Mio. US-Dollar zusammenkam. Die Curevac N.V. Holding ist am 14.08.2020 an die Nasdaq gegangen, der Börsengang brachte dem Unternehmen weitere 245 Mio. US-Dollar ein. Der Ausgabekurs der Aktien lag bei 16 US-Dollar. In den folgenden Tagen schoss der Kurs bis auf 75 US-Dollar hoch, am 15.01.2021 lag der Kurs bei 100 US-Dollar [8]. Wie im Fall der BioNTech beflügelt die Aussicht auf einen COVID-19-Impfstoff offensichtlich

die Fantasie der Anleger. Der Bund stellte am 16.09.2020 bis zu 252 Mio. Euro für die Forschung und Produktion des Impfstoffs zur Verfügung.

Bei der Betrachtung der COVID-19-Impfstoffentwicklung bei der Curevac darf man die Entwicklung an der Spitze des Unternehmens nicht außer Acht lassen. Daniel Menichella, CEO der Curevac zu Beginn des Jahres 2020, wurde am 11.03. vom Curevac-Gründer, Dr. Ingmar Hoerr, abgelöst. Am 16.03. kam dann die Pressemitteilung, dass Dr. Hoerr aus gesundheitlichen Gründen die Unternehmensleitung nicht antreten kann und die Curevac übergangsweise von Dr. Franz-Werner Haas – einem Juristen – geleitet wird, der dann am 04.08. offiziell zum CEO ernannt wurde.

Fazit

Mit der BioNTech und der Curevac hat Deutschland 2 Biotechnologieunternehmen in vorderster Front für die Entwicklung eines Impfstoffs zur Bekämpfung der bislang größten globalen gesundheitlichen Bedrohung des 21. Jahrhunderts, was für den hohen Stand der biotechnologischen Grundlagenforschung in Deutschland spricht. BioNTech ist das erste Unternehmen weltweit, das am 02.12.2020 eine Notfallzulassung für seinen COVID-19-Impfstoff von einer westlichen Zulassungsbehörde – der briti-

schen MHRA – erhielt. Der gesamte Entwicklungs- und Zulassungsprozess von BNT162b2 hat knapp 11 Monate gedauert – eine Rekordmarke.

Curevac und BioNTech haben etwa zur gleichen Zeit im Jan. 2020 mit dem COVID-19-Impfstoffprojekt auf Basis der jeweils proprietären mRNA-Technologieplattform begonnen. Curevac hatte sogar einen vermeintlichen Entwicklungsvorsprung, basierend auf den Erfahrungen mit Tollwut-Impfstoffen und dem Coronavirus bzw. MERS. Trotzdem hat BioNTech den Impfstoffwettbewerb gegen Curevac gewonnen. Mit der Markteinführung des Curevac-Impfstoffs ist Anfang des 2. Quartals 2021 zu rechnen. Aus der Sicht des Verfassers sind folgende Gründe für den BioNTech-Erfolg ausschlaggebend:

- Bei BioNTech hatte man gleich die einmalige Chance erkannt, auf Basis der proprietären mRNA-Technologieplattform einen Impfstoff gegen das SARS-CoV2-Virus zu entwickeln und damit den globalen, kommerziell attraktiven COVID-19-Impfstoffmarkt zu betreten. Das COVID-19-Projekt erhielt bei BioNTech den Codenamen „Lightspeed“. Bei BioNTech war man sich von Anfang an darüber im Klaren, dass man das COVID-19-Projekt mit sprichwörtlicher Lichtgeschwindigkeit und Konsequenz betreiben muss, um zu den „Frontrunnern“

bei der Entwicklung des COVID-19-Impfstoffs zu gehören.

- Bei Curevac gab es zu Beginn des Jahres 2020 offensichtlich Probleme in der Geschäftsleitung. Der CEO, Herr Menichella, wurde am 13.03. entlassen, die Nachfolge durch den Curevac-Gründer, Dr. Hoerr, gestaltete sich aus gesundheitlichen Gründen als schwierig. Der neue CEO, Dr. Haas, wurde erst am 04.08. offiziell ernannt.
- Die BioNTech-Kasse war Anfang 2020 mit über 600 Mio. Euro gut gefüllt, um das kostspielige COVID-19-Projekt finanzieren zu können.
- Curevac konnte die Finanzierung des COVID-19-Projekts durch die Beteiligung der KfW im Juni bzw. von GSK und der Qatar Investment Authority im Juli sicherstellen.
- BioNTech hat bereits Mitte März Pfizer und Fosun als Co-Development- und Vertriebspartner mit an Bord geholt und damit – bei erfolgreicher Impfstoffentwicklung – die globale Vermarktung und Produktion des Impfstoffs sichergestellt.
- Curevac hat Ende Juli 2020 eine strategische mRNA-Technologiepartnerschaft mit GSK abgeschlossen. Am 07.01.2021 hat Curevac einen Kooperations- und Servicevertrag mit der Bayer AG abgeschlossen. Bayer unterstützt Curevac bei der klinischen Entwicklung und Zulassung des COVID-19-Impfstoffs sowie beim Vertrieb in Europa und ausgewählten außereuropäischen Märkten.
- Mit dem Kauf der Impfstoffproduktionsanlagen von Novartis in Marburg am 17.09. hat BioNTech seine Produktionskapazitäten für BNT162b2 auf 750 Mio. Dosen jährlich erweitern können. Zusammen mit dem Partner Pfizer beträgt die Produktionskapazität für BNT162b2 1,3 Mrd. Dosen im Jahre 2021 und soll noch auf über 2 Mrd. Dosen in diesem Jahr erweitert werden, womit ein Teil der ersten Nachfrage abgedeckt werden kann. BioNTech und seine Partner können allein den globalen Bedarf nach ei-

nem COVID-19-Impfstoff aber bei Weitem nicht abdecken, es wird noch genügend Platz in diesem Markt für weitere COVID-19-Impfstoffe geben, zu denen dann hoffentlich auch der Curevac-Impfstoff gehören wird. Es wird auch Weiterentwicklungen der Impfstoffe geben, was Lagerfähigkeit und Wirksamkeit gegen Mutationen des SARS-COV2-Virus anbetrifft. Ziel der Curevac ist es daher, den „Best-in-Class“-COVID-19-Impfstoff auf den Markt zu bringen. Curevac und Dietmar Hopp wäre der Erfolg zu gönnen. Dann hätten Biotechnologieunternehmen aus dem Forschungsstandort Deutschland sowohl den „First-in-Class“- als auch den „Best-in-Class“-COVID-19-Impfstoff auf den Markt gebracht.

Das Beispiel der Entwicklung des COVID-19-Impfstoffs in nur 11 Monaten zeigt die Leistungsfähigkeit des Biotechnologiestandorts Deutschland. Es gilt nun, aus dieser Case Study die richtigen Schlüsse für die Entwicklung weiterer Leuchttürme in Deutschland zu ziehen. Aus Sicht des Verfassers gibt es folgende Stellschrauben (siehe auch [11]):

- Die Rahmenbedingungen für Investments von großen institutionellen Kapitalsammelstellen in deutsche Venture Capital Fonds sollten erleichtert werden. Ein Blick über den Tellerrand nach Frankreich, Belgien oder den Niederlanden wäre hier empfehlenswert.
- Steuerliche/finanzielle Anreize für Investitionen in F&E-Aktivitäten sollten verbessert werden. Auch hier sind die Anreize in Belgien, Frankreich oder den Niederlanden wesentlich besser als in Deutschland. Angesichts der klammen öffentlichen Kassen infolge der Corona-Pandemie sind die Hoffnungen aber eher gering.
- Der Translationsprozess von Projekten aus den Forschungsinstituten und Universitäten in die Start-ups sollte stärker an dem Kommerzialisierungspotenzial des Projekts ausgerichtet werden. Hierauf geht der EY-Biotechnologiereport 2020 ausführlich ein [12].

- Die öffentliche Förderung von Seed- und Frühphasenprojekten sollte neu ausgerichtet werden. Falls für attraktive Projekte mit dem Potenzial einer Sprunginnovation eine Finanzierung durch Business Angels, Privatinvestoren oder institutionelle Venture Capital (VC) Fonds nicht zustande kommt, sollten die öffentlichen Investoren das Projekt soweit durchfinanzieren bis Meilensteine erreicht werden, die ein Investment von institutionellen Investoren erlauben. Die Investmentrichtlinien der öffentlichen VC-Investoren sollten zeitnah den Entwicklungen und Erfordernissen des globalen Biotechnologiemarkts angepasst werden.
- Last but not least: Unisono ist der Ruf nach dem Abbau der bürokratischen Hürden seitens der Start-ups zu hören.

LITERATUR

- [1] Süddeutsche Zeitung, 26.08.2020, S. 15
- [2] Sogonowsky, E. The \$38 B pie: Pfizer, Moderna COVID-19 vaccines set for lions share of 2021 sales. Fierce Pharma, 2.12.2020
- [3] ntv: Curevac will Zulassung in EU beantragen. 7.12.2020
- [4] Negt, A. Update: Impfstoffe gegen COVID 19. apotheke adhoc, 25.08.2020
- [5] Evaluate Vantage: J&J pause adds to adenovirus vaccine doubts; October 13, 2020
- [6] www.curevac.de
- [7] www.biontech.de
- [8] www.onvista.de
- [9] BioNTech-Pressemitteilung, 20.1.2021.
- [10] SZ-Interview mit dem Curevac-CEO Dr. Haas am 16.08.2020
- [11] Thiel, M. Deutsche Biotechnologie-Start-Ups 2020 – Status und Perspektiven. pharmind 10 (2020), S. 1234–1239
- [12] EY: Biotechnologiereport Deutschland 2020

Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 08.01.2021.

Korrespondenz

Dr. Michael H. Thiel
Kooperations-Partner
SANEMUS AG
Mannhardtstr. 6
80538 München (Germany)
E-Mail: michael.thiel@sanemus.com