

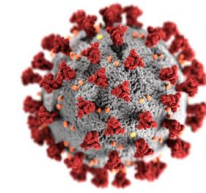
Medienworkshop „Impfstofftechnologien gegen COVID-19“



Impfen heißt
Verantwortung tragen.
Für den Einzelnen und
die Gesellschaft.



Das Podium....



SprecherInnen in alphabetischer Reihenfolge:

- **Mag.a Renee Gallo-Daniel**
Präsidentin des Österreichischen Verbandes der Impfstoffhersteller (ÖVIH)
- **Mag. Alexander Herzog**
Generalsekretär Pharmig
- **Dr.in Bettina Isnardy**
Medical Affairs Head Vaccines Austria sanofi-aventis GmbH Österreich
- **Dr. Botond Ponner**
Medical Director AstraZeneca Österreich GmbH
- **Dr. Erich Tauber**
CEO Themis Bioscience GmbH einer Tochtergesellschaft von MSD
- **Dr. Christian Taucher**
VP Medical Affairs Valneva Austria GmbH
- **Dr. Andreas Wagner, ppa.**
Head Liposome Technology, Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH

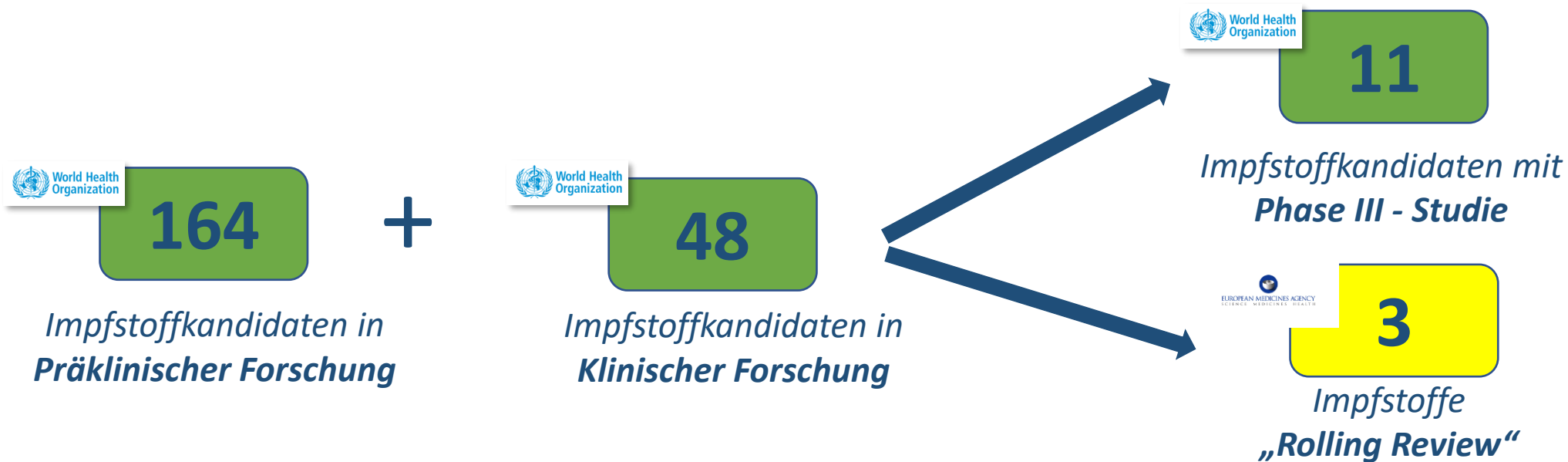


COVID-19 Impfstoffentwicklung – Status quo

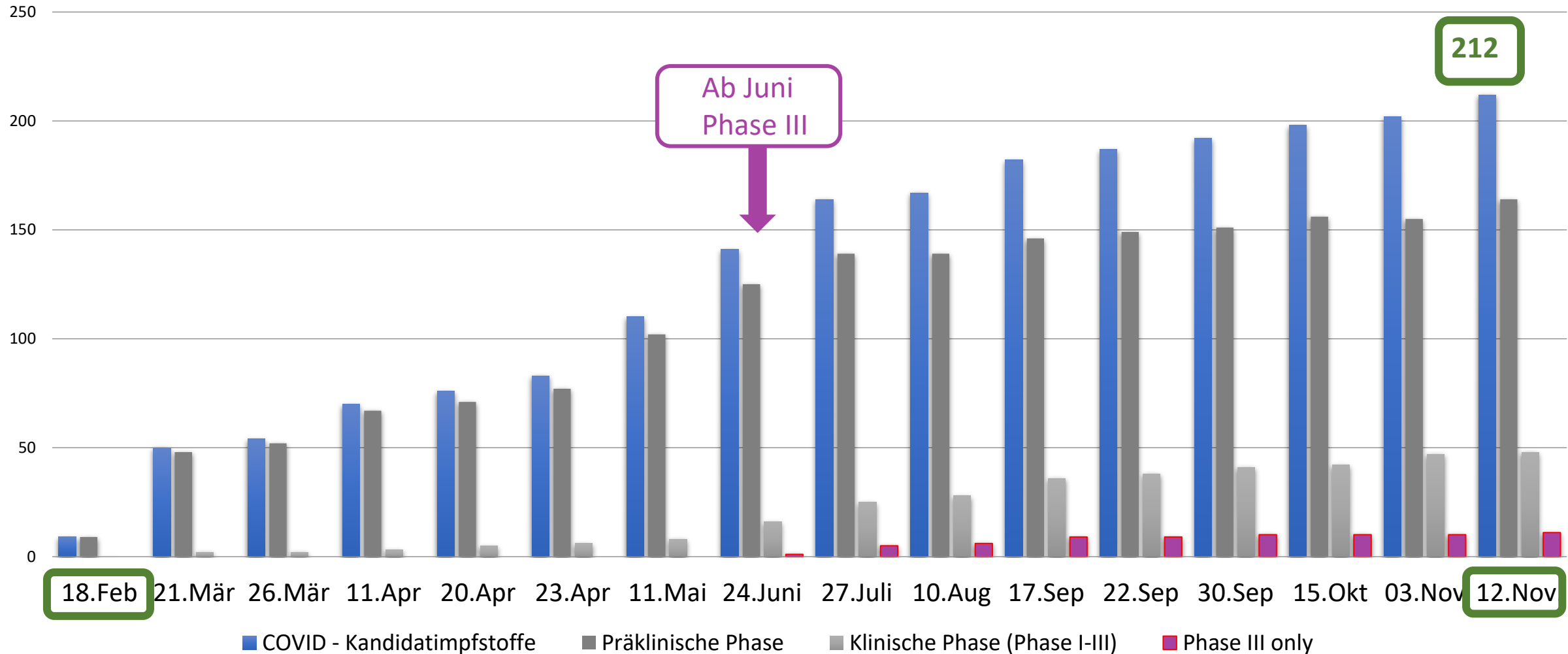


Impfstoffkandidaten
27. Februar 2020

Impfstoffkandidaten
12. November 2020

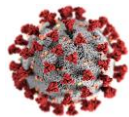


COVID-19 Impfstoffkandidaten – Evolution in 9 Monaten

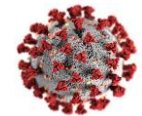


COVID-19 Impfstoffentwicklung Warum so viele Impfstofftechnologien.....

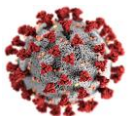
Und der Vorteil des Multiportfolio-Zugangs....



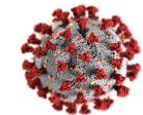
mRNA Technologien



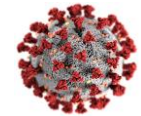
**Inactivated
Technologien**



**Adenovirus-
Technologien**

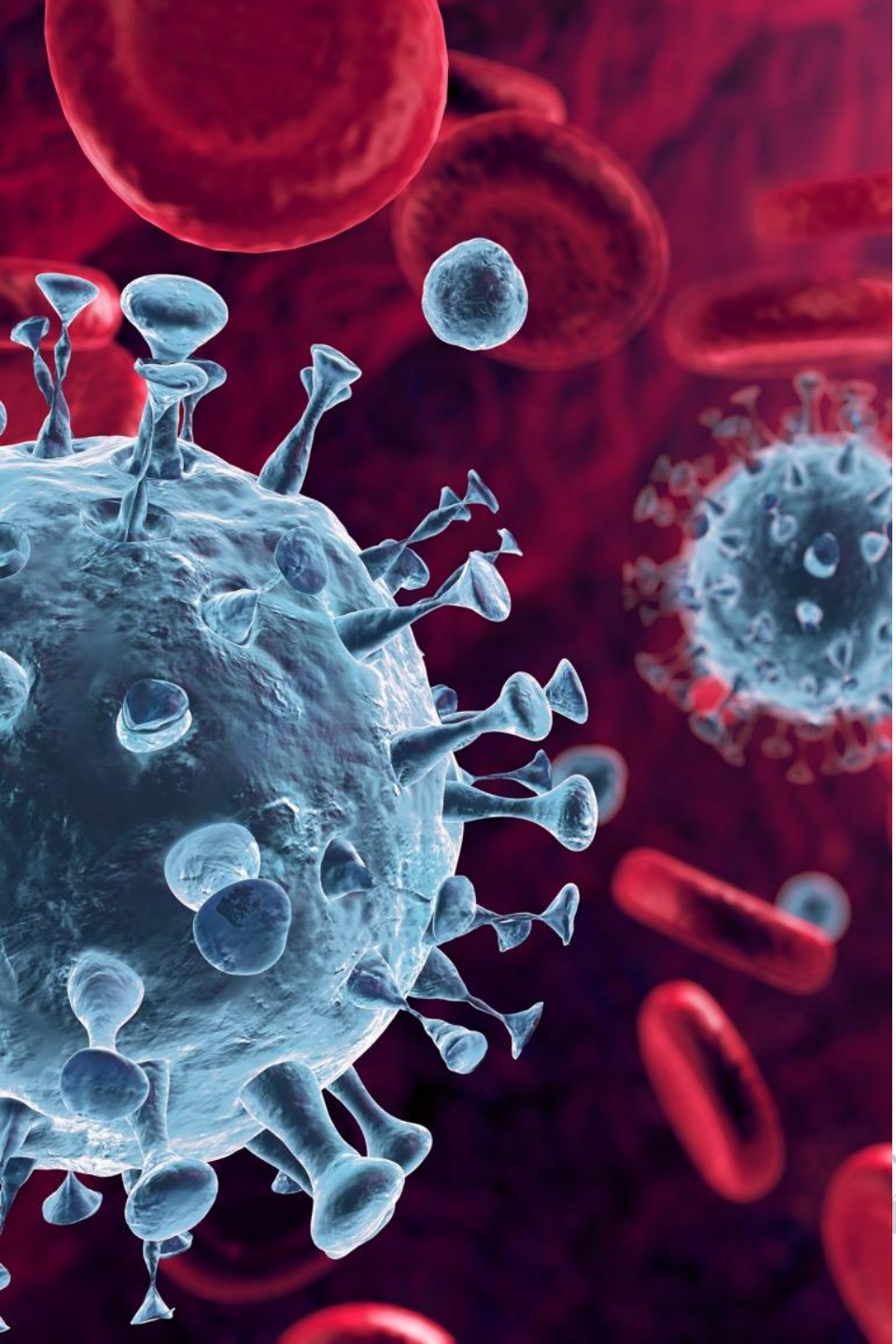


**Viral Vektoren
Technologien**



**Protein Subunit-
Technologien**

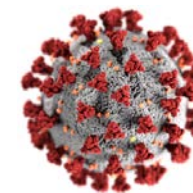




Unser gemeinsames Ziel ist.....

So bald als möglich **mehrere Impfstoffe zur Zulassung** und in weiterer Folge zur **Anwendung** zu bringen...





„Aktuelle Fragestunde des ÖVIH zum Stand der COVID-19 Impfstoffe“

Schwerpunkt: Impfstofftechnologien

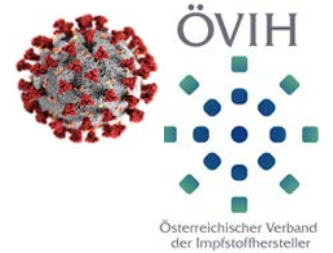
26. November 2020



Impfen heißt
Verantwortung tragen.
Für den Einzelnen und
die Gesellschaft.



Polymun Scientific Immunbiologische Forschung GmbH



- *Ein Familienunternehmen*

*Entwicklung und Herstellung von Biopharmazeutika
sowie LNPs und liposomalen Formulierung für die Humanmedizin*

Geschäftsführer: Dr. Dietmar Katinger, MBA

Gründungsjahr: 1992

Mitarbeiterzahl: 90



Hauptaktivitäten

- **Auftragsentwicklung & -herstellung von Biopharmazeutika**
für die Humanmedizin mit Schwerpunkt auf tierische Zellkultur, Prozessentwicklung & GMP Produktion
- **Auftragsentwicklung & -herstellung von LNPs und liposomalen Formulierungen**
Formulierungsentwicklung von LNPs & liposomalen Formulierungen von Wirkstoffen und Impfstoffantigenen inkl. GMP Produktion

Covid-19 mRNA Impfstoff-Projekte im Auftrag von:

- **BioNTech/Pfizer**
- **CureVac**
- **Imperial College London**
- **Arcturus Therapeutics**

- **Forschungsreagenzien**
Herstellung und Vertrieb von HIV Antikörpern und Antigenen
- **Eigene F&E-Projekte**



mRNA Impfstoffe



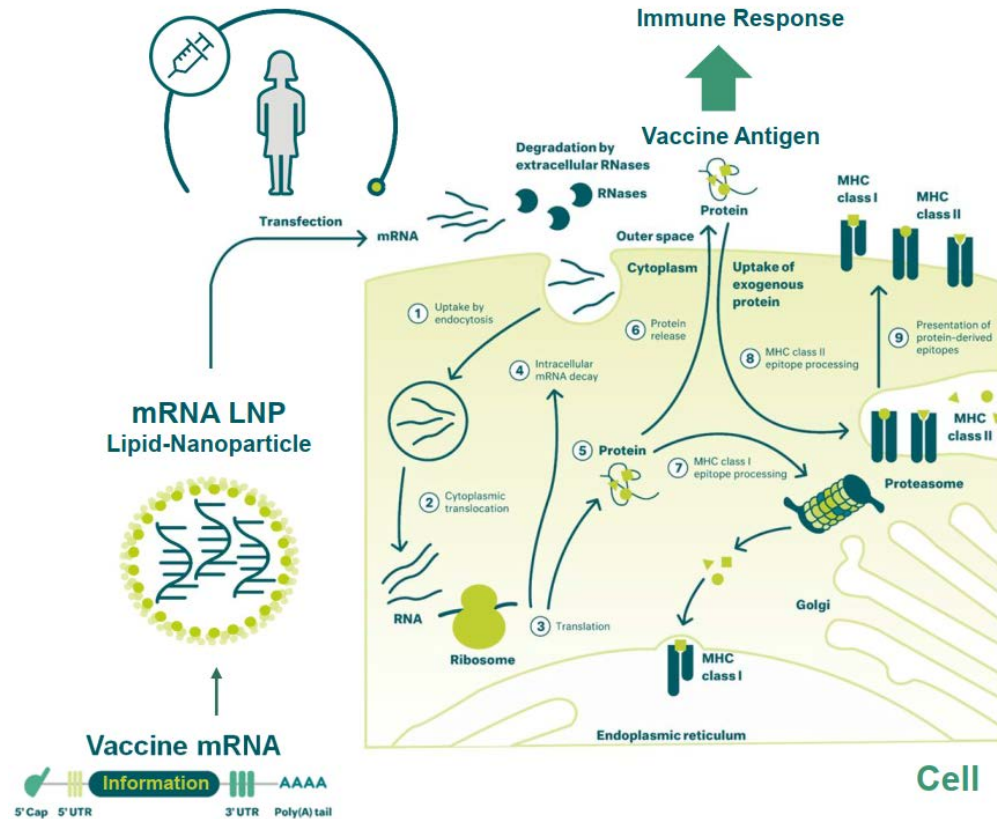
Ein RNA-Impfstoff oder mRNA-Impfstoff (Messenger-RNA) ist eine neue Art von Impfstoff, der Fragmente viraler mRNA in menschliche Zellen einbringt, die damit in der Lage sind, Antigene des Pathogens (z. B. virale Proteinspikes oder Krebsantigene) zu produzieren, die dann eine adaptive Immunantwort gegen den Erreger stimulieren.

Das mRNA-Molekül wird normalerweise in einem Transportvehikel wie Lipid-Nanopartikeln gehalten, um die fragilen mRNA-Stränge zu schützen und ihre Aufnahme in die menschlichen Zellen zu unterstützen.

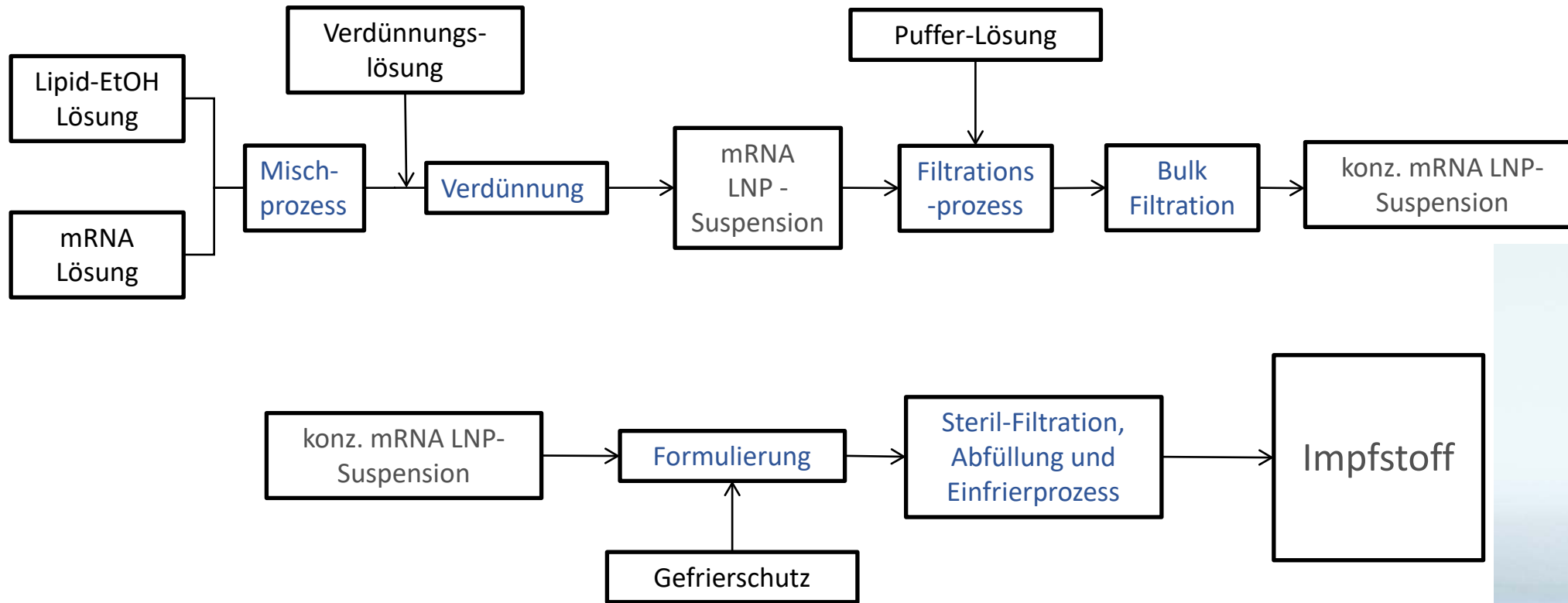


mRNA Impfstoffe - Wirkungsweise

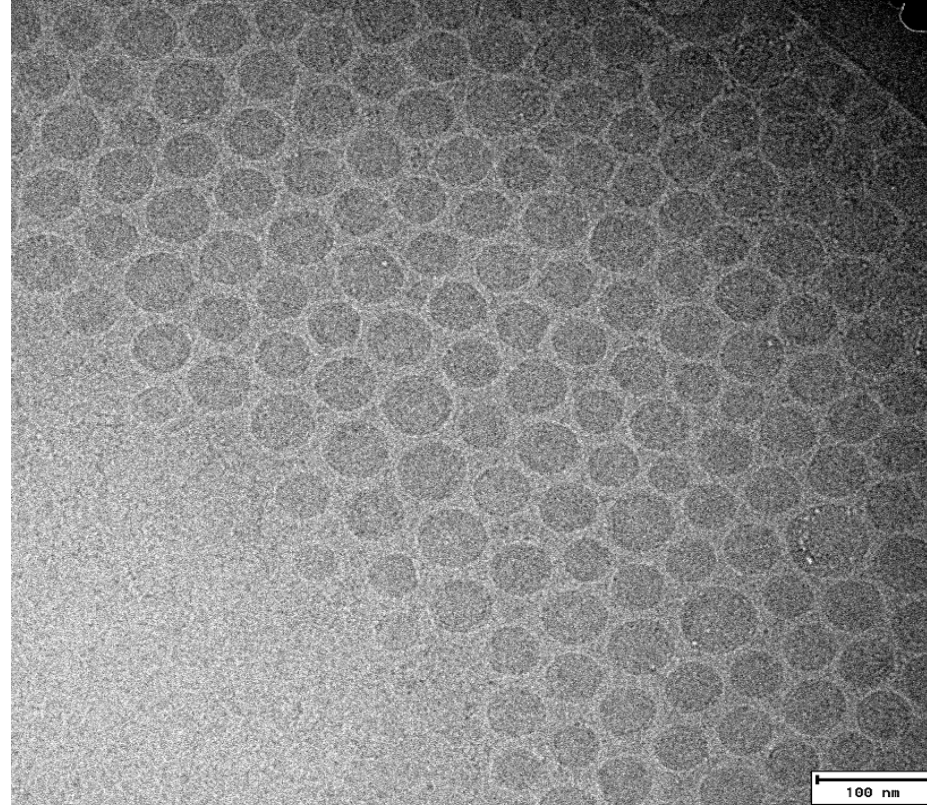
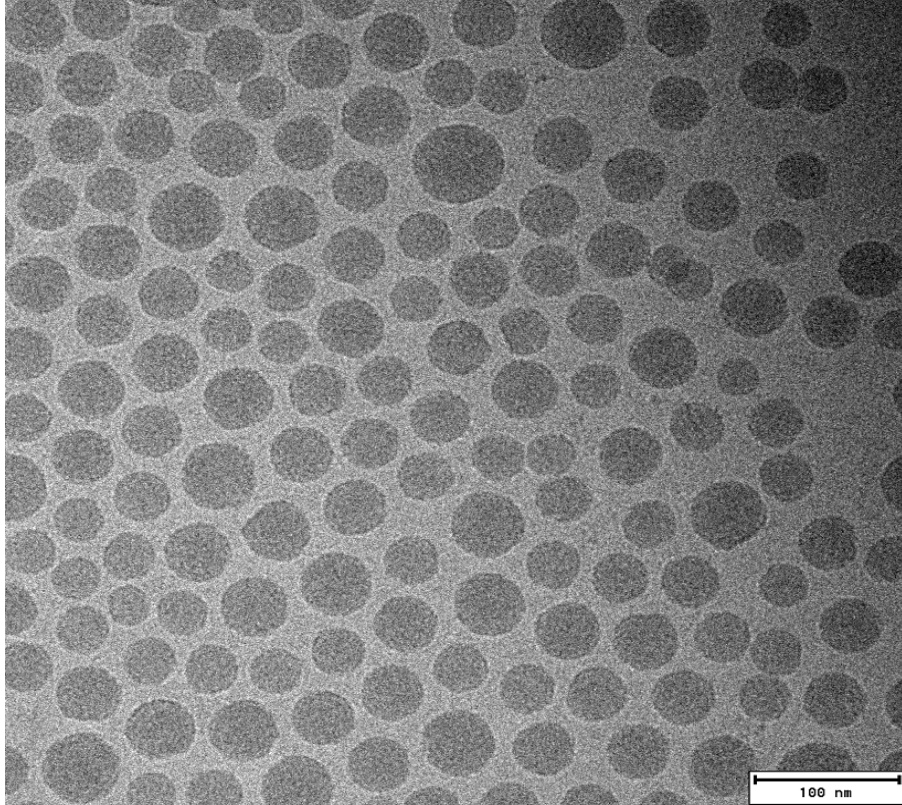
- Wirkungsweise von mRNA Impfstoffen: Einbringen von mRNA-codierter genetischer Information als Blaupause für den Impfstoff in Zellen eines geimpften Individuums
- Die Aufnahme von mRNA in Zellen führt zur Synthese des Impfstoffantigens.
- mRNA stimuliert das Immunsystem des geimpften Individuums und erzeugt dadurch eine Immunantwort auf das Impfstoffantigen.



Herstellung von mRNA-Lipidnanopartikel

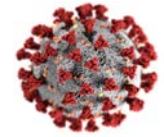


mRNA LNPs – Struktur im Cryo-Elektronenmikroskop



Qualitätskontrolle

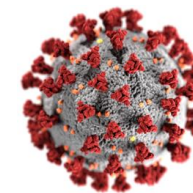
- mRNA Menge und Einschussrate and EE%
- mRNA Identifizierung und Integrität (Kapillarelektrophorese)
- Lipid Identifizierung und Menge (HPLC CAD)
- LNP Größe / Größenverteilung (QELS/PCS)
- pH
- Osmolalität
- Sterilität
- Endotoxin-Gehalt
- Nicht-sichtbare Partikel
- Restlicher Ethanol (GC)



Unser gemeinsames Ziel ist.....

So bald als möglich **mehrere Impfstoffe zur Zulassung** und in weiterer Folge zur **Anwendung** zu bringen...





„Aktuelle Fragestunde des ÖVIH zum Stand der COVID-19 Impfstoffe“

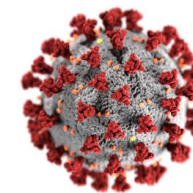
Schwerpunkt: Impfstofftechnologien

26. November 2020

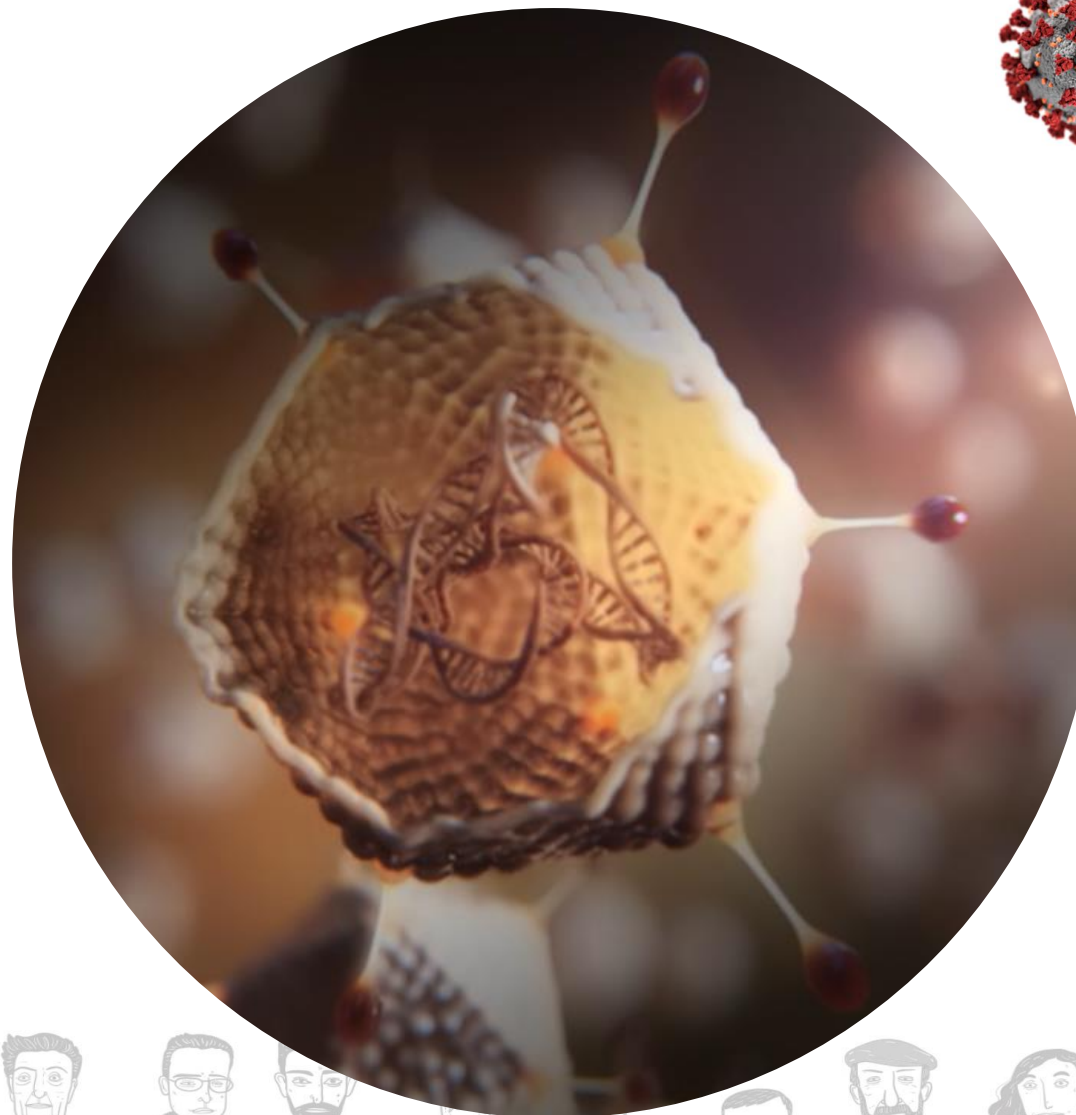


Impfen heißt
Verantwortung tragen.
Für den Einzelnen und
die Gesellschaft.



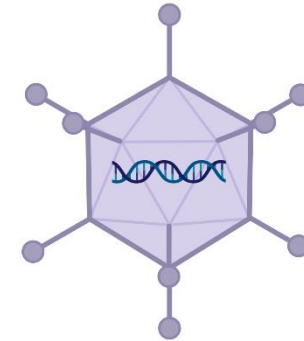


Impfstofftechnologie: Adenovirus

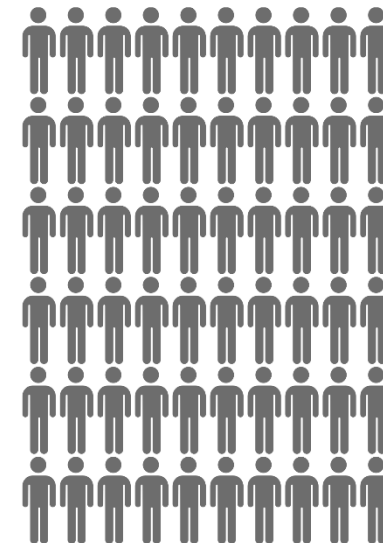


Charakteristika von Adenovirus Vektoren

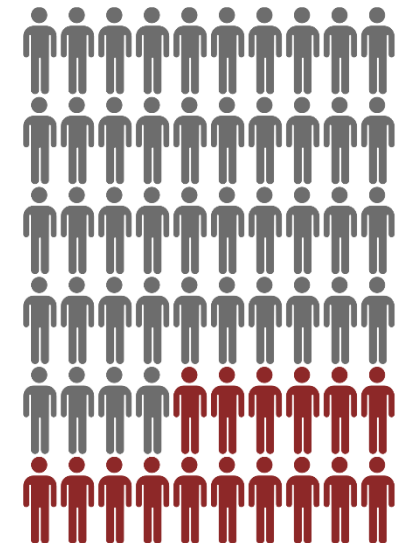
- Erbinformation eines Antigens leicht einfügbar und in Form von DNA gut geschützt
- Keine lebenden SARS-CoV-2 Viren für Produktion erforderlich
- kann schnell in hohen Stückzahlen produziert werden
- lange bei 2-8°C lagerbar
- langjährige Erfahrungswerte aus klinischen Studien und bereits eine Zulassung in Europa (Ebola Impfung)
- löst robuste Reaktion des Immunsystems (Zellen, Antikörper) aus
- teilweise bestehende Immunität gegen humanen Adenoviren



nicht humane Adenoviren



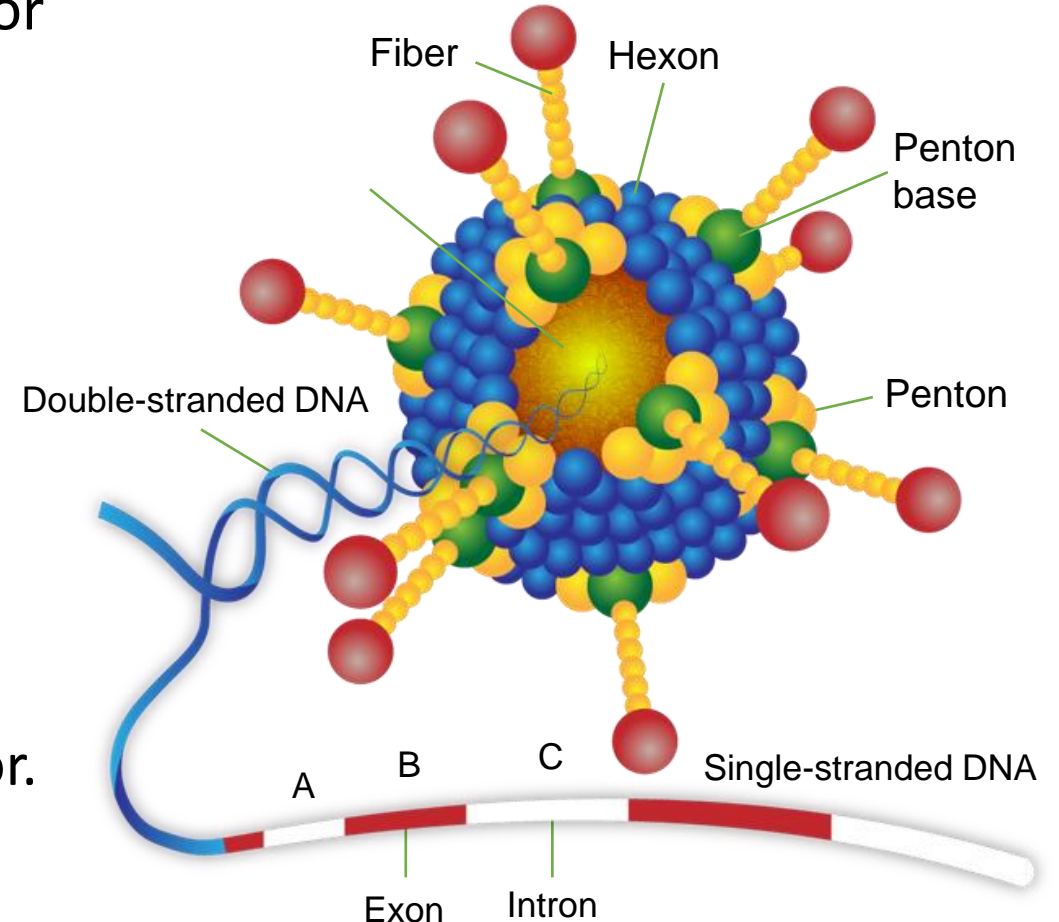
humane Adenoviren



Nicht replizierender, nicht humaner Adenovirus Vektor

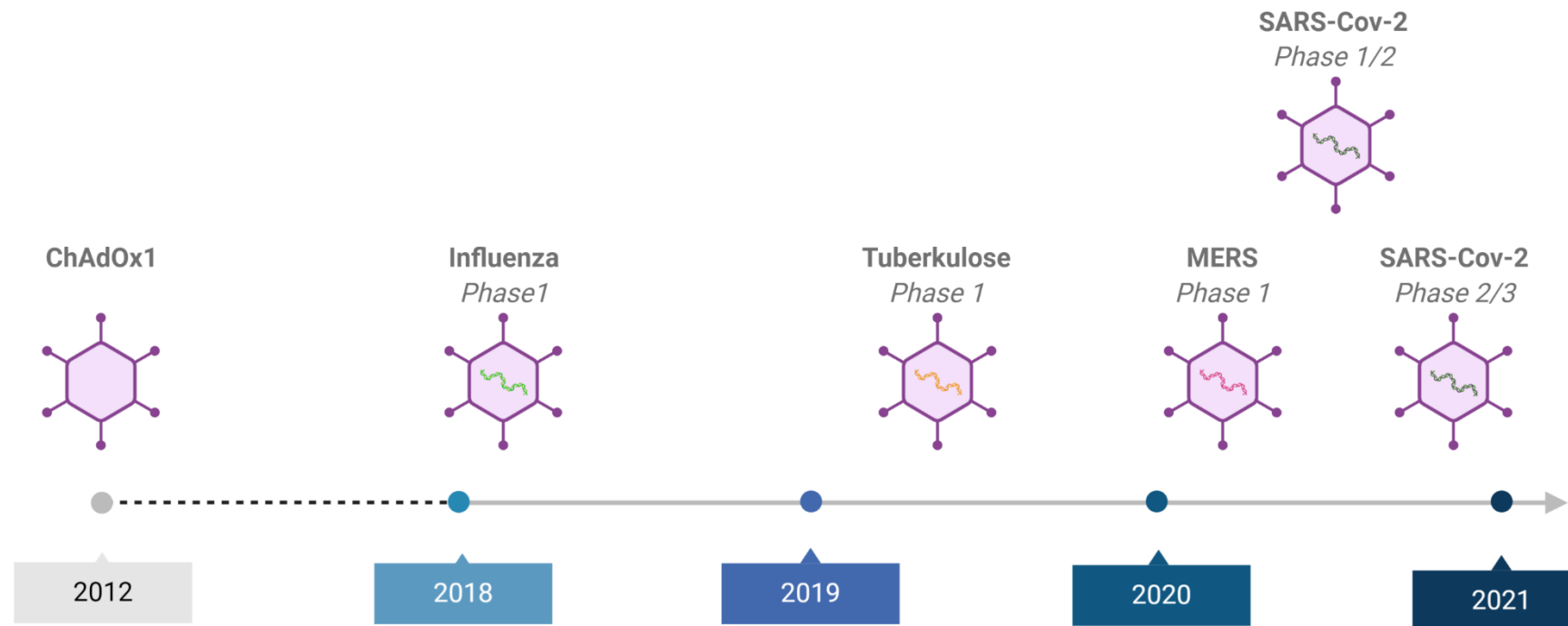


- Der Adenovirus-Vektor der Oxford Universität basiert auf einem Schimpansen Adenovirus Vektor (ChAdOx1),
 - ✓ der nicht replizierend und nicht integrierend ist.
 - ✓ Er vermeidet Probleme mit bereits bestehender Immunität gegen menschliche Adenoviren,
 - ✓ induziert robuste B- und T-Zell-Reaktionen nach einmaliger Impfung.
 - ✓ Erste Daten zur klinischen Sicherheit lagen vor.
- Enthält genetisches Material des SARS CoV-2-Spike-Proteins



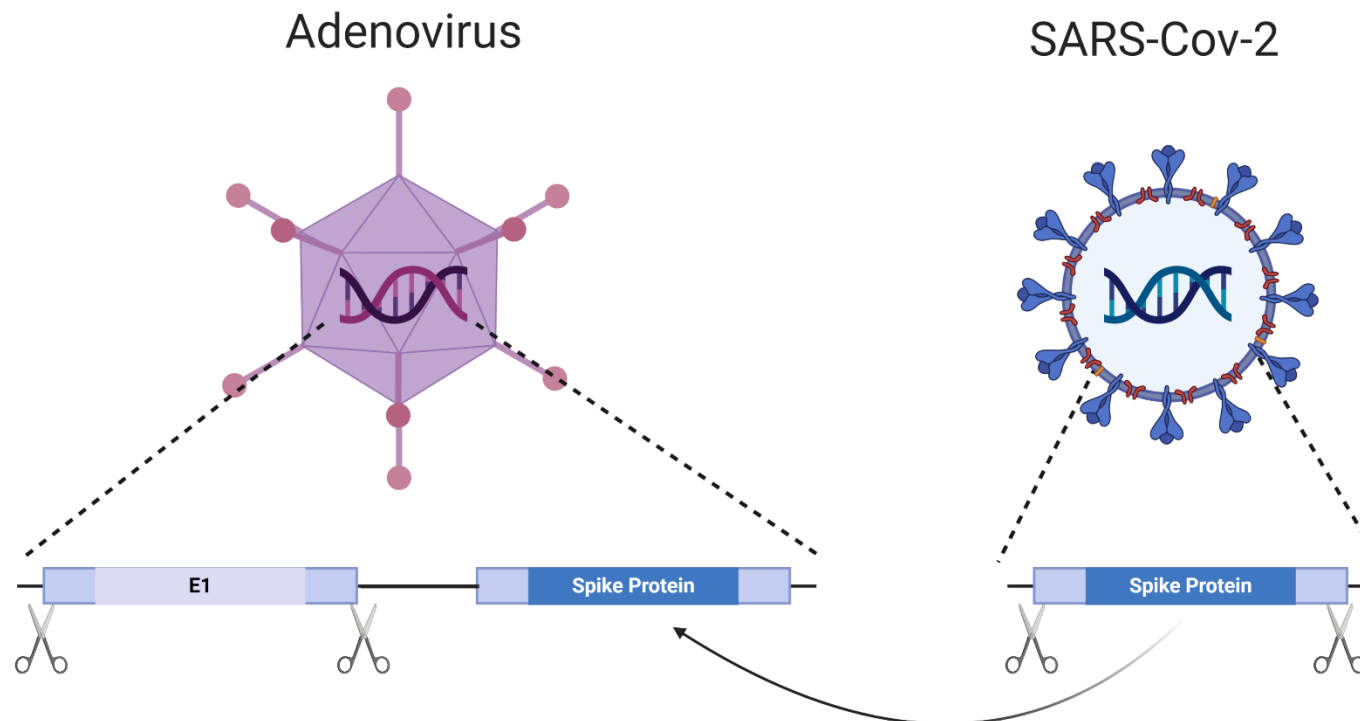
Klinische Erfahrung mit ChAdOx1

- Die Sicherheit und Effektivität von Adenoviren als Vektor konnte bereits in humanen Studien nachgewiesen werden.
- Der von der Oxford Universität entwickelte Vektor ChAdOx1 wird bereits seit 2018 in klinischen Studien getestet.¹⁻⁶



Bauprinzip eines nicht-replizierenden Adenovirus Vektors

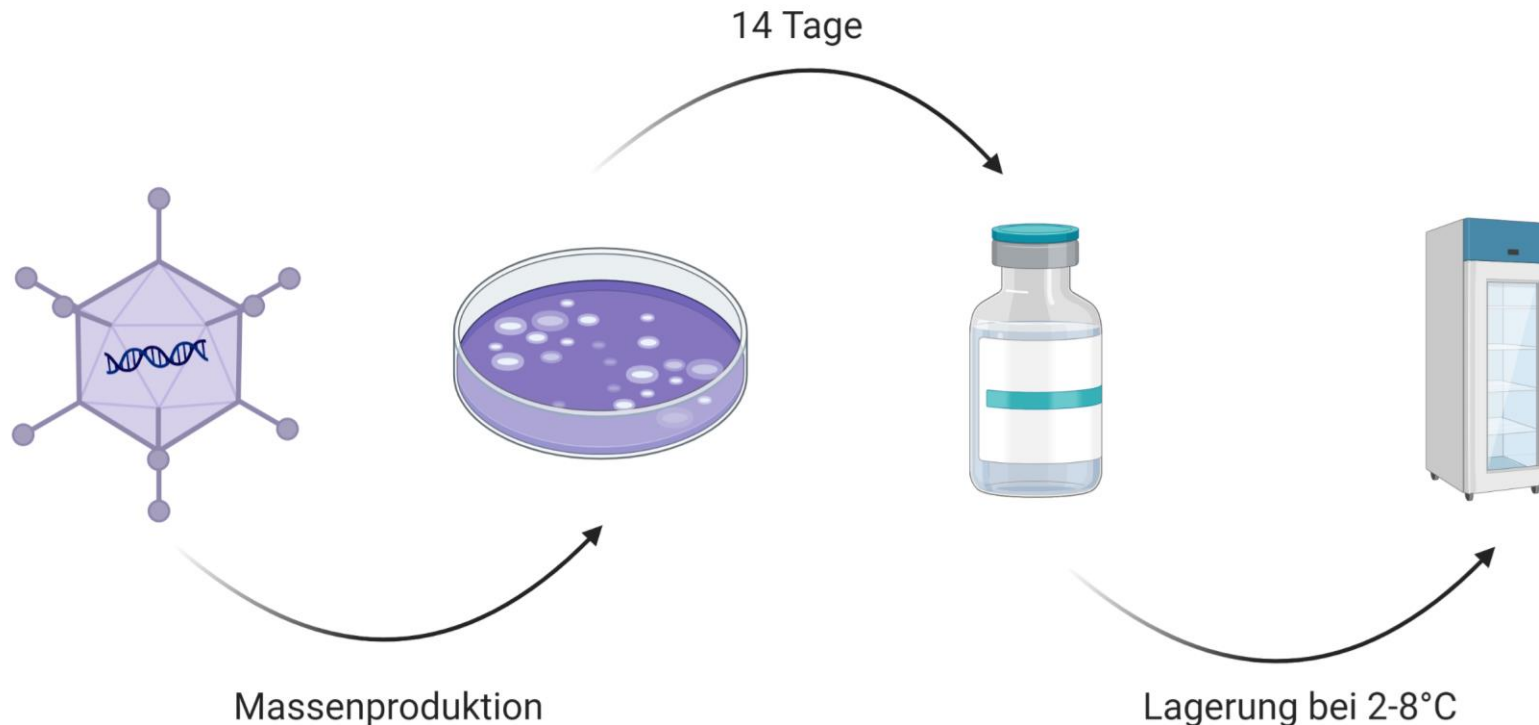
- Durch Entfernung des Enzyms E1 kann der Adenovirus sich nicht mehr vermehren.
- In diesen replikations-defizienten Adenovirus-Vektor wird die DNA des Spike Proteins eingefügt.



Herstellung und Lagerung von Adenovirus Vektoren

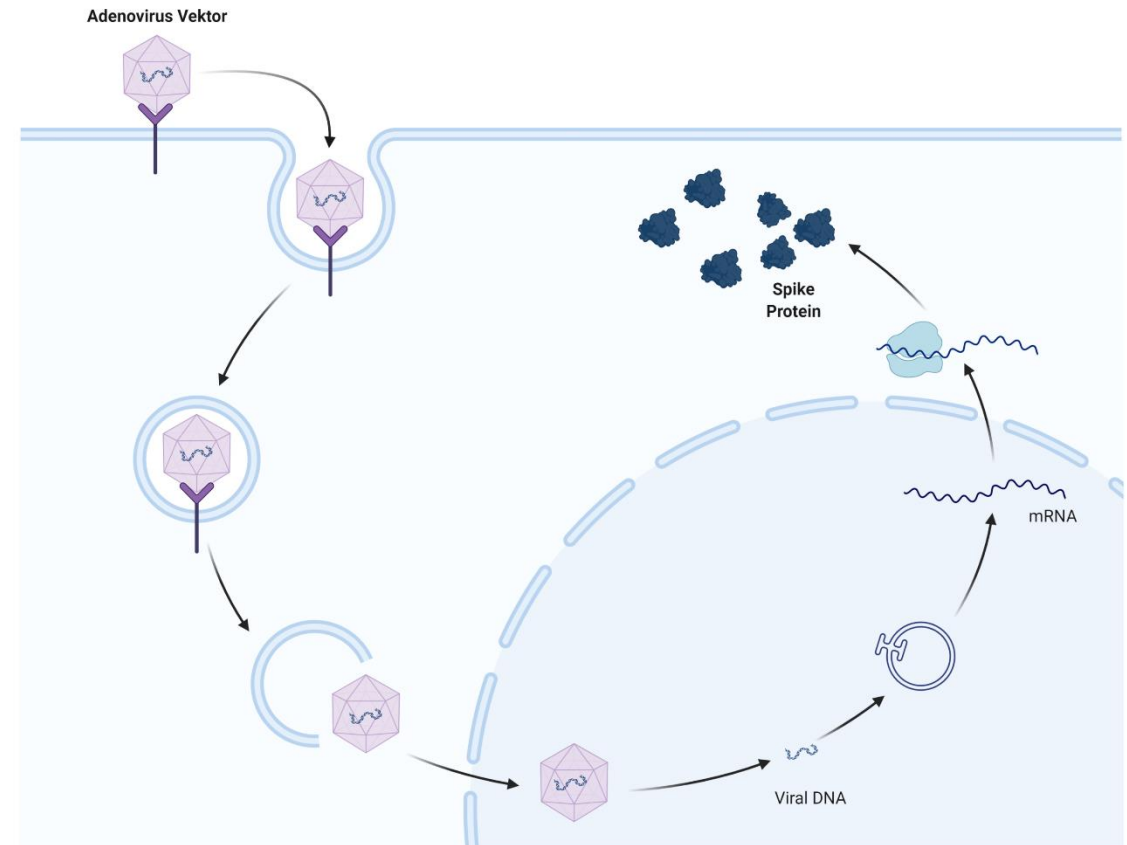
- Auf Adenovirus-Vektor basierende Impfstoffe können relativ schnell in großen Mengen produziert werden und können über längere Zeit bei 2-8°C gelagert werden.^{1,2}

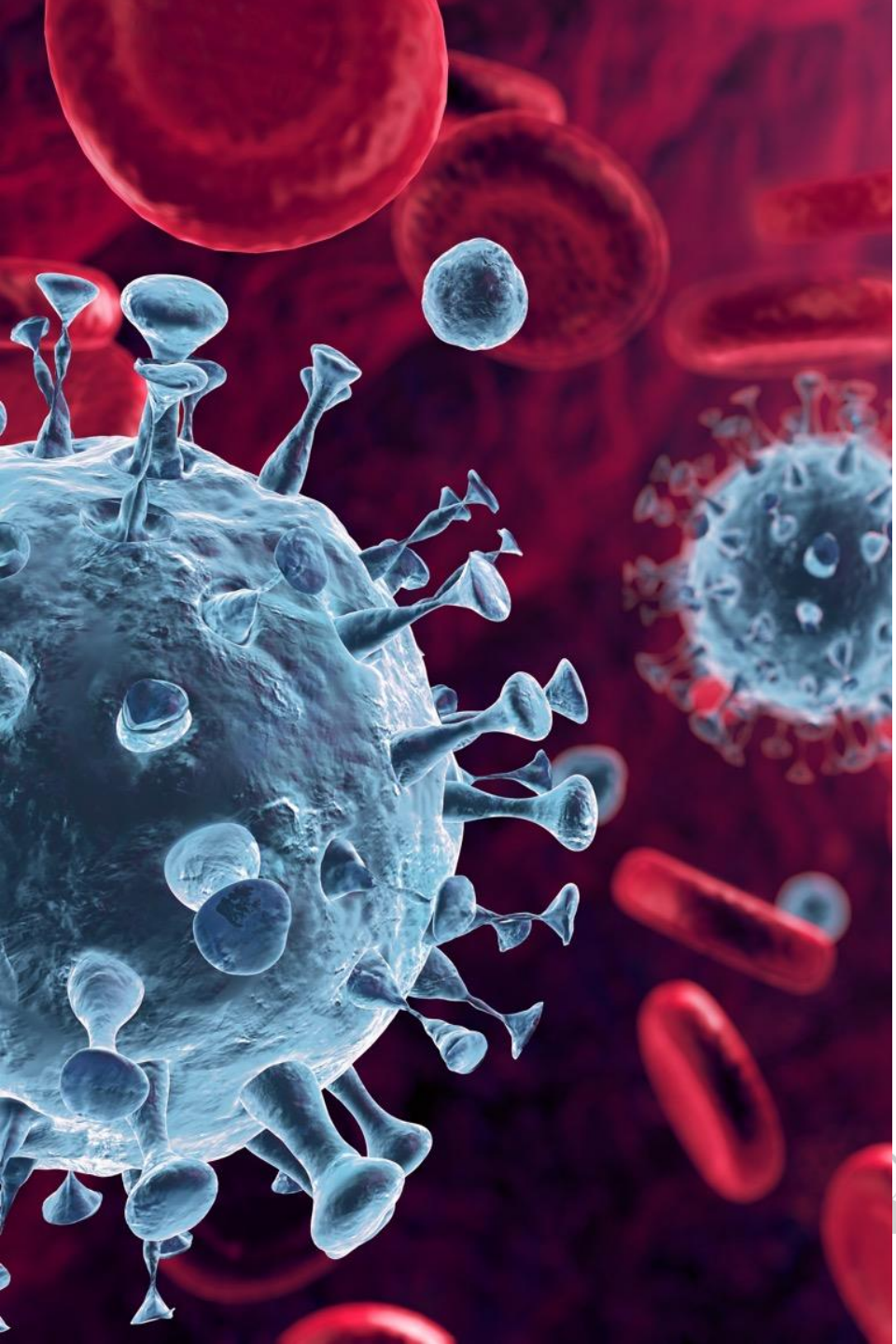
DNA von Spike Protein



Transport der Erbinformation in die Zelle

- Adenovirus wirkt als Transportvehikel, um die Erbinformation des Spike Proteins in den Körper zu bringen.
- Die Körperzelle produziert das Spike Protein in großen Mengen
- Das Immunsystem kann daraufhin eine spezifische Immunantwort entwickeln

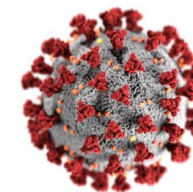




Unser gemeinsames Ziel ist.....

So bald als möglich **mehrere Impfstoffe zur Zulassung** und in weiterer Folge zur **Anwendung** zu bringen...





„Aktuelle Fragestunde des ÖVIH zum Stand der COVID-19 Impfstoffe“

Schwerpunkt: Impfstofftechnologien

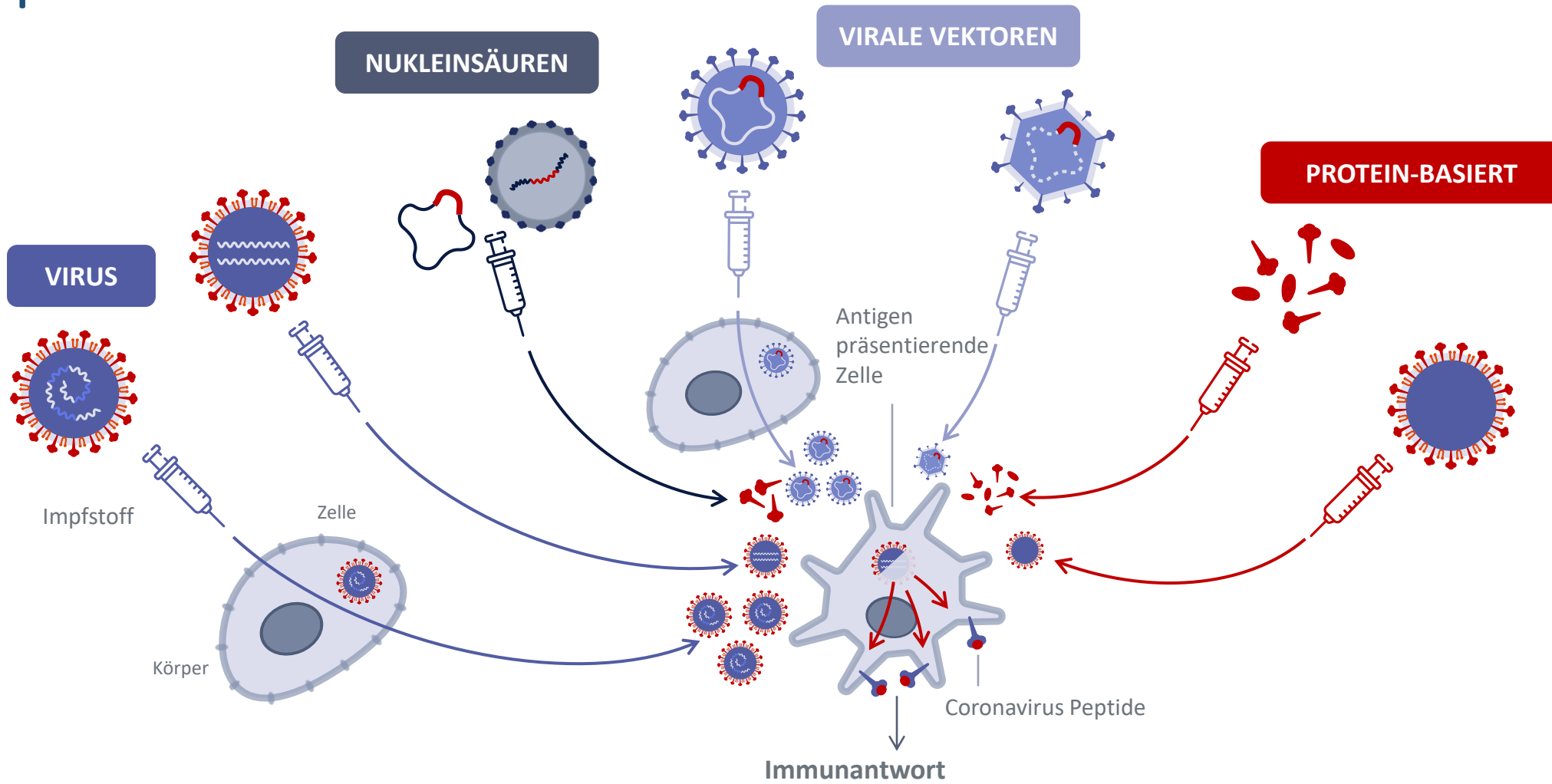
26. November 2020



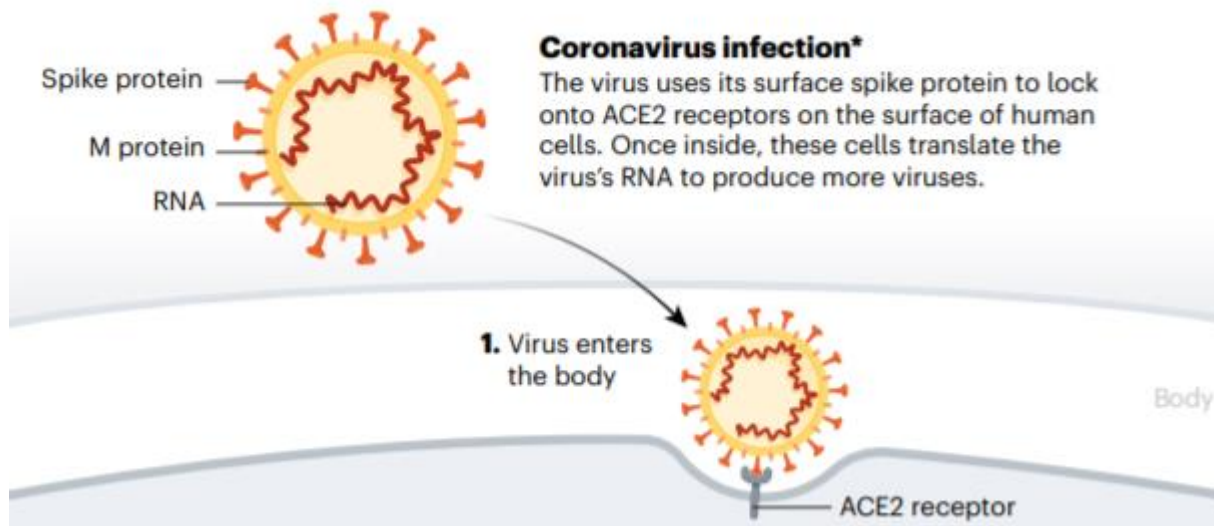
Impfen heißt
Verantwortung tragen.
Für den Einzelnen und
die Gesellschaft.



Multiportfolio-Ansatz



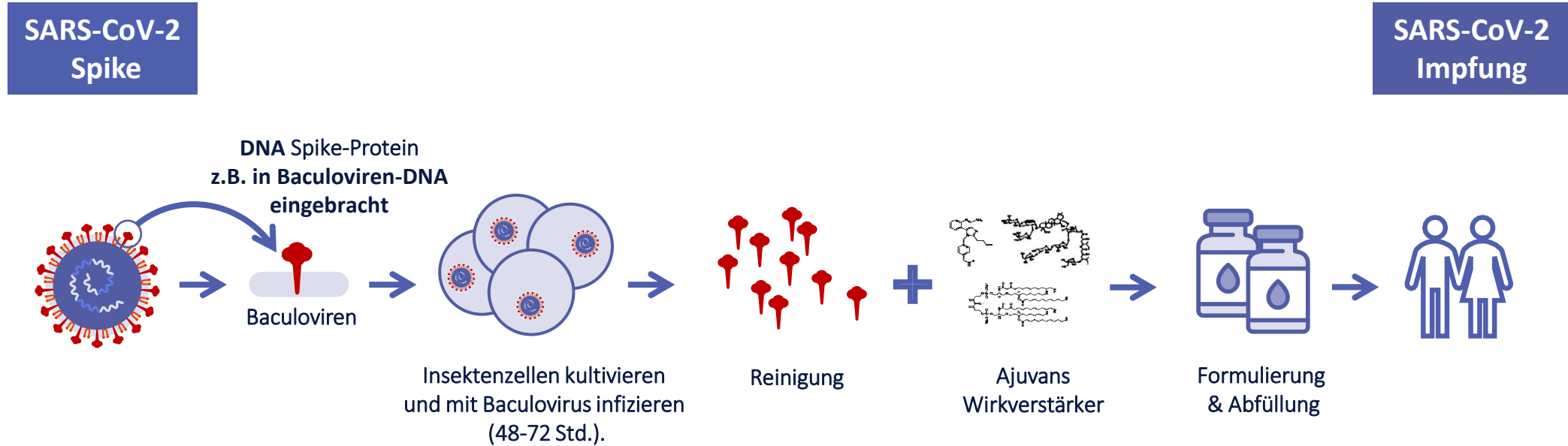
Spike-Protein: Antigen, gegen das neutralisierende Antikörper gerichtet sind



- Spike-Protein
 - wichtigstes Oberflächenglykoprotein
- Besteht aus zwei Untereinheiten (S1 und S2):
 - S1 bindet an den menschlichen Zellrezeptor ACE2
 - S2 fördert die Fusion mit der Plasmamembran



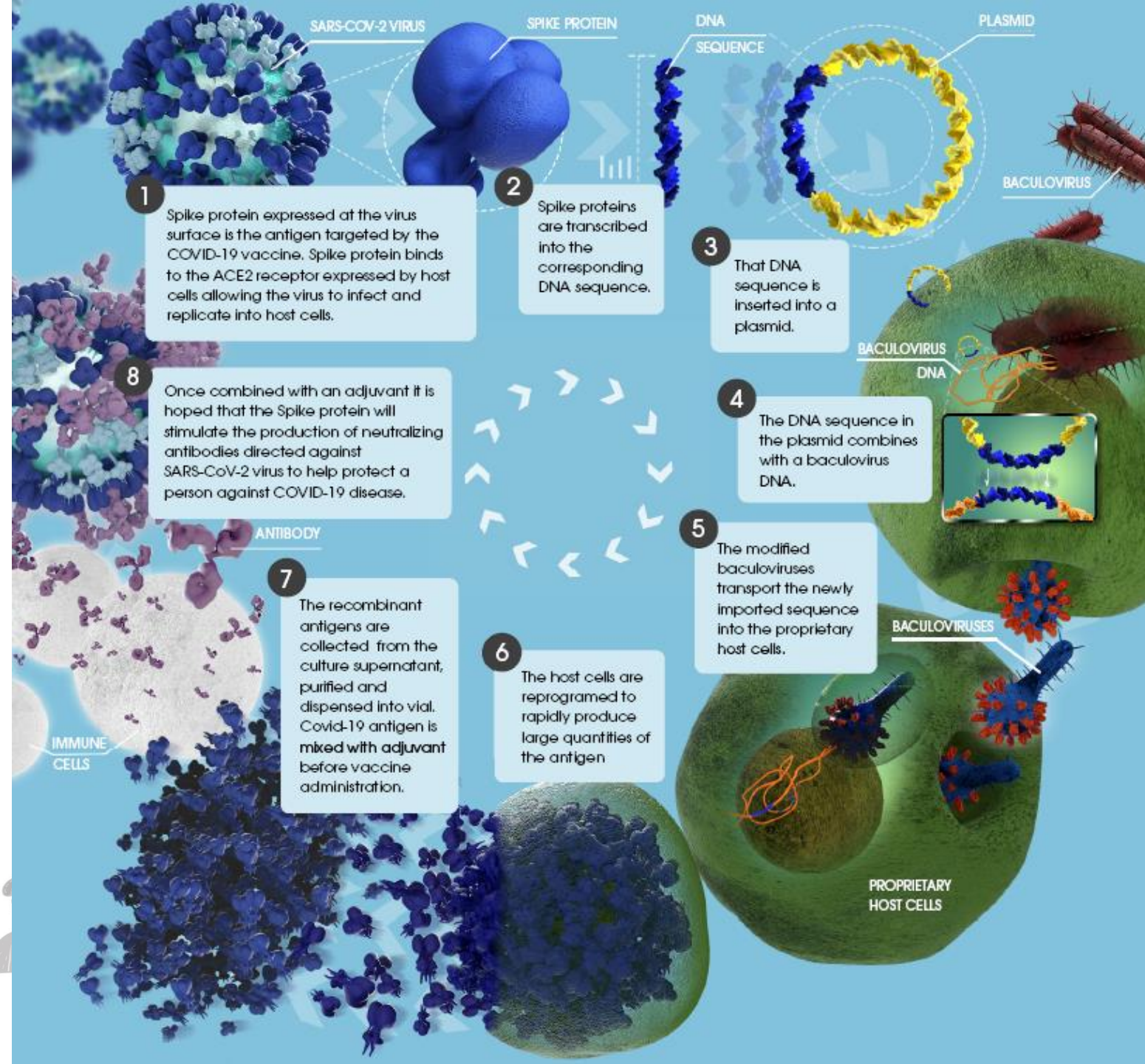
Rekombinante Protein Subunit-Technologie



Lizenzierte Plattform +++ gute Sicherheits-Erfahrungen +++ Große Produktions-Kapazität +++ Thermostabile Lösung

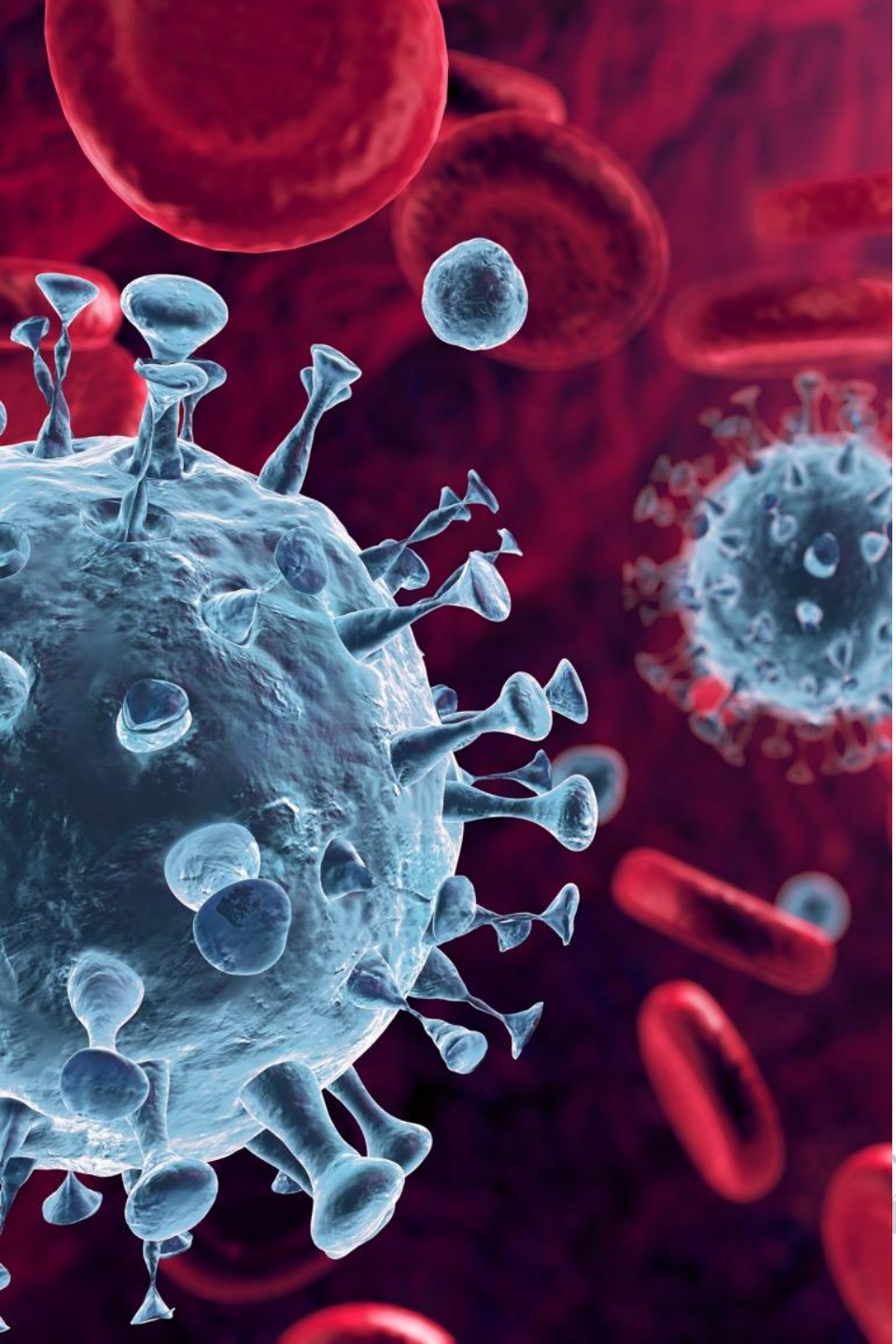


Wie funktioniert es genau?



Dong et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020; 5:237
Cox MJ. Recombinant protein vaccines produced in insect cells. Vaccine. 2012; 30(27):1759– 1766.

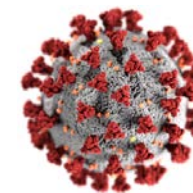




Unser gemeinsames Ziel ist.....

So bald als möglich **mehrere Impfstoffe zur Zulassung** und in weiterer Folge zur **Anwendung** zu bringen...





„Aktuelle Fragestunde des ÖVIH zum Stand der COVID-19 Impfstoffe“

Schwerpunkt: Impfstofftechnologien

26. November 2020



Impfen heißt
Verantwortung tragen.
Für den Einzelnen und
die Gesellschaft.



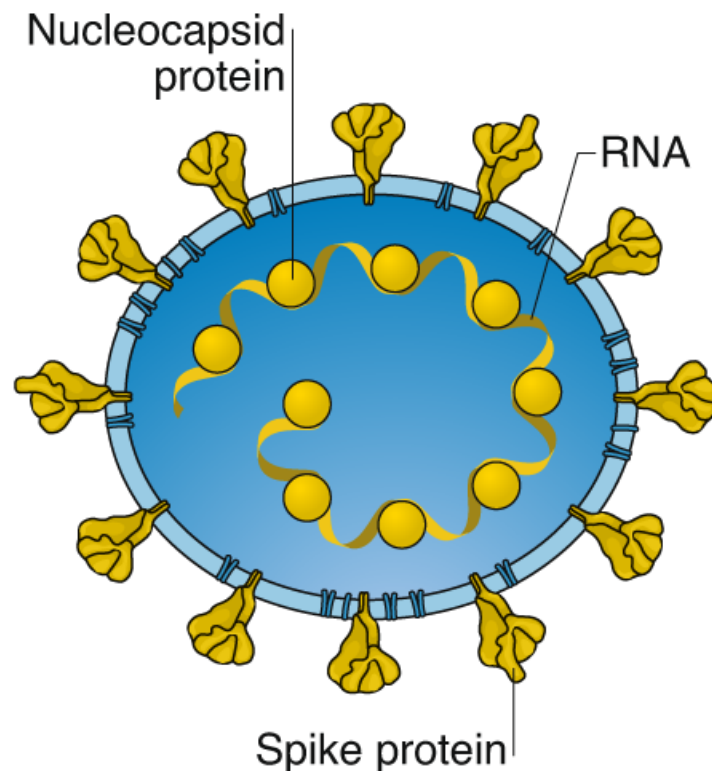
COVID-19 Impfstofftechnologien: Inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe (Totimpfstoffe)

Dr. Christian Taucher, VP Medical Affairs, Valneva Austria GmbH
26. November 2020



Inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe (Totimpfstoffe)

SARS-CoV-2



- Virus wird physikalisch (Hitze, UV) oder chemisch (Formalin, BPL) abgetötet (inaktiviert) ¹
- Das Immunsystem erkennt neben dem Spike-Protein noch weitere Virusbestandteile ^{2,3}
- Für optimale Wirksamkeit wird ein Wirkverstärker (Adjuvans) beigefügt ^{1,2,3}
- Jahrzehntelange Erfahrung mit Totimpfstoffen (z.B. Polio, Influenza, FSME, Tollwut, Hepatitis A) ¹
- Derzeit befinden sich 4 inaktivierte Ganzvirusimpfstoffe gegen COVID-19 in der Phase III der klinischen Studien (Sinopharm/Beijing Institute, Sinopharm/Wuhan Institute, Bharat Biotech, Sinovac) ⁴
- Valnevas Impfstoffkandidat VLA2001 ist derzeit der einzige inaktivierte Ganzvirusimpfstoff gegen COVID-19 welcher in den USA oder der EU entwickelt wird ⁴



Herstellung von inaktivierten Ganzvirusimpfstoffen

Von der Isolierung bis zur Distribution

1



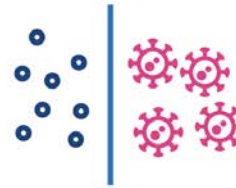
ISOLIERUNG
Anzucht des
Wildvirus in
Zellkultur

2



PRODUKTION
Vermehren des
Virus in großer
Menge in Zellkultur

3



AUFREINIGUNG
Separieren des Virus
von Zellkulturbe-
standteilen

4



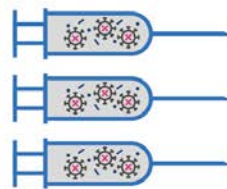
INAKTIVIERUNG
Abtöten des Virus
durch physikalische
oder chemische
Prozesse (z.B. Hitze,
UV, Formalin, BPL)

5



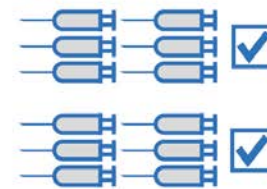
ENDFORMULIERUNG
Zugabe von Stabili-
satoren und Wirk-
verstärkern
(z.B. Aluminium-
hydroxid, Lipide)

6



ABFÜLLEN
Abfüllen des
Impfstoffes in
Spritzen/Ampullen

7



FREIGABE
Testen jeder Charge
durch den Hersteller
und staatliche
Arzneimittelkontroll-
labors

8



DISTRIBUTION
Verpacken und
gekühlter Transport
des Impfstoffes
(2-8°C)



Testung und Freigabe von Impfstoffen

Qualitätssicherung & Qualitätskontrolle

*Testungen zur Freigabe & Stabilität sowohl des am Markt befindlichen Japanische Encephalitis-Impfstoffes, als auch für Valnevas Impfstoffkandidaten in Entwicklung (z.B. COVID-19) werden **in Wien** durchgeführt.*

Reinheit / Purity

e.g. HPLC

Sicherheit / Safety

Sterility, Bioburden (Endotoxin)

Inhalt / Content

e.g. ELISA , Western Blot, Dot Plot

Wirksamkeit / Potency

Verschiedene Plaque Assays (e.g. PRNT)

Stärke / Strength

Inductively coupled plasma - optical emission spectrometry



Langjährige Erfahrung mit inaktivierten Ganzvirusimpfstoffen

Etabliertes Sicherheitsprofil



- Der Grundstein für Totimpfstoffe wurde 1885 durch Louis Pasteurs teilweise Inaktivierung des Tollwut-Virus gelegt ¹
- Die industrielle Produktion von Totimpfstoffen wurde durch technologische Fortschritte im Bereich der Zellkultur in den 1950ern ermöglicht, welche die Vermehrung von Viren außerhalb des Wirts erlaubten ¹
- Totimpfstoffe sind seit Jahrzehnten in Verwendung (z.B. Impfstoffe gegen: Polio, Influenza, FSME, Tollwut, Hepatitis A) ¹
- Das etablierte Sicherheitsprofil von inaktivierten Impfstoffen erlaubt ihre Verwendung bei besonders vulnerablen Populationen und Risikogruppen (z.B. Ältere Personen, Personen mit Vorerkrankungen, Personen mit Immunsuppression) ^{1,2,3}



1) Sanders, B. et al. *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control* 45–80. 28 Nov. 2014. 2) Krammer, F. *Nature* 586, 516–527 (2020).

2) Impfplan Österreich 2020: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html> (last accessed 18/11/2020)

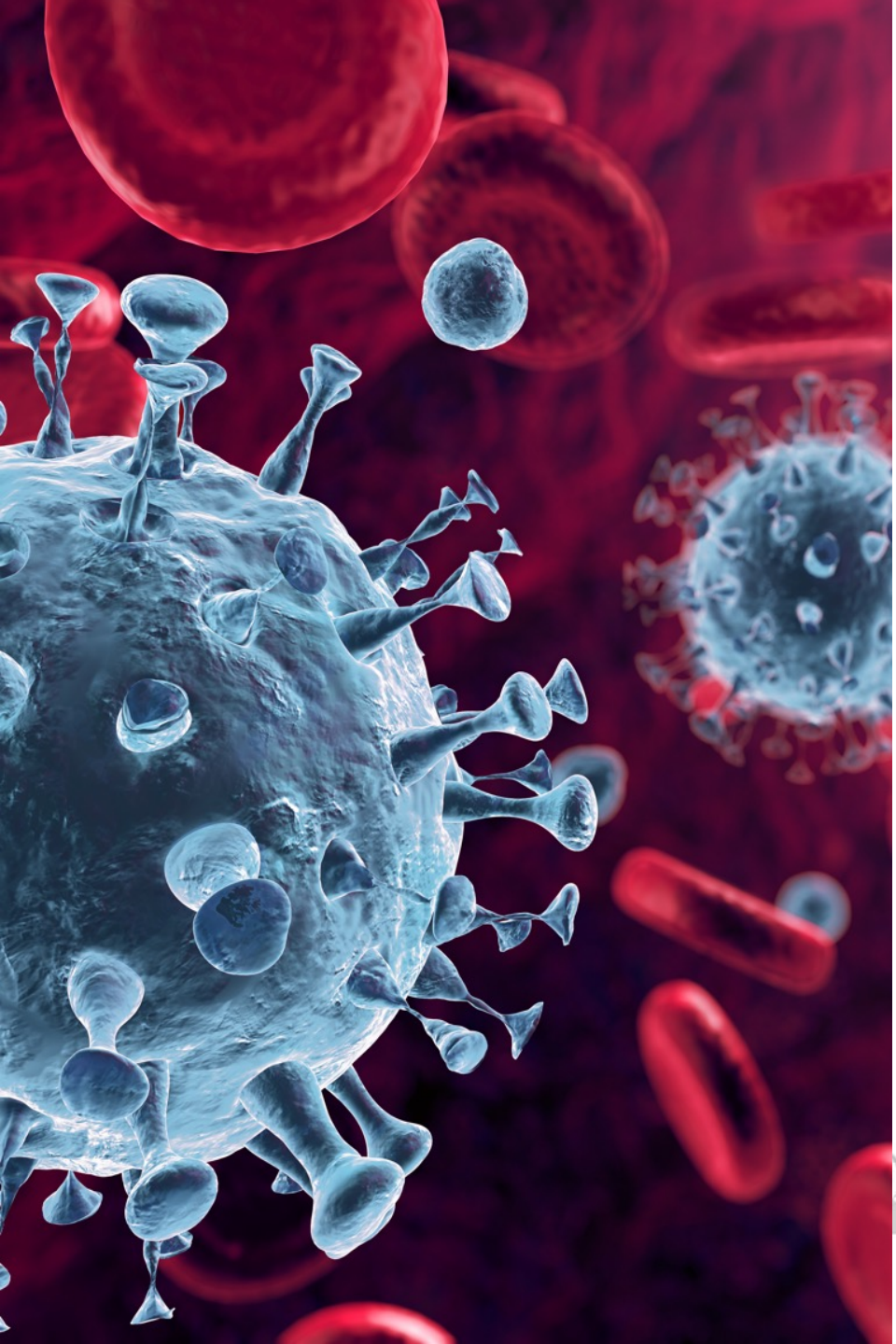
Überblick zu inaktivierten Ganzvirusimpfstoffen (Totimpfstoffen)



- **Jahrzehntelange Erfahrung** mit inaktivierten Ganzvirusimpfstoffen ¹
- **Etabliertes Sicherheitsprofil** ^{1,2,3}
- **Immunsystem erkennt neben dem Spike-Protein noch weitere Virusbestandteile** ^{2,4}
- **Etablierte Infrastruktur** zur Distribution und Lagerung der Impfstoffe (im Kühlschrank bei 2-8°C)
- **Zur Produktion wird spezielle Infrastruktur benötigt (Biosafety Level 3)** ²
- **Längere Produktionszeiten** da Virus in großen Mengen gezüchtet werden muss ²
- **Ein Wirkverstärker (Adjuvans) wird benötigt** ^{1,4,5}



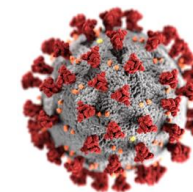
1) Sanders, B. et al. *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control* 45–80. 28 Nov. 2014. 2) Krammer, F. *Nature* 586, 516–527 (2020). 3) Impfplan Österreich 2020: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html> (last accessed 18/11/2020) 4) Dong, Y. et al. *Sig Transduct Target Ther* 5, 237 (2020) 5) WHO COVID-19 candidate vaccines: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (last accessed 18/11/2020)



Unser gemeinsames Ziel ist.....

So bald als möglich **mehrere Impfstoffe zur Zulassung** und in weiterer Folge zur **Anwendung** zu bringen...





„Aktuelle Fragestunde des ÖVIH zum Stand der COVID-19 Impfstoffe“

Schwerpunkt: Impfstofftechnologien

26. November 2020

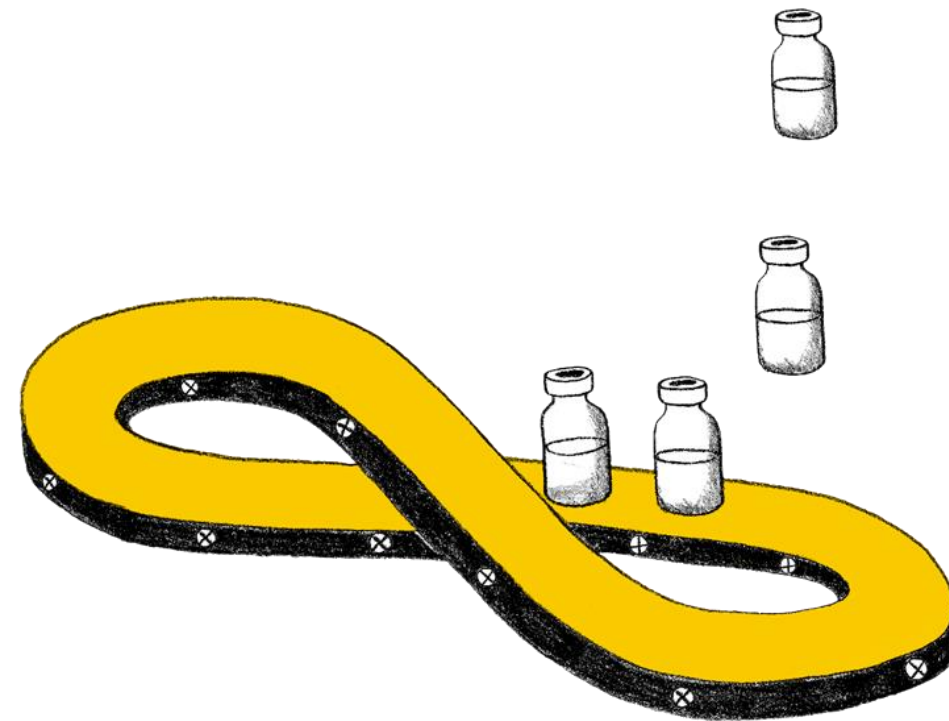


Impfen heißt
Verantwortung tragen.
Für den Einzelnen und
die Gesellschaft.

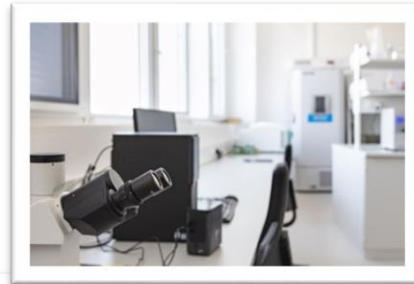


Themis

Immunomodulation at Work

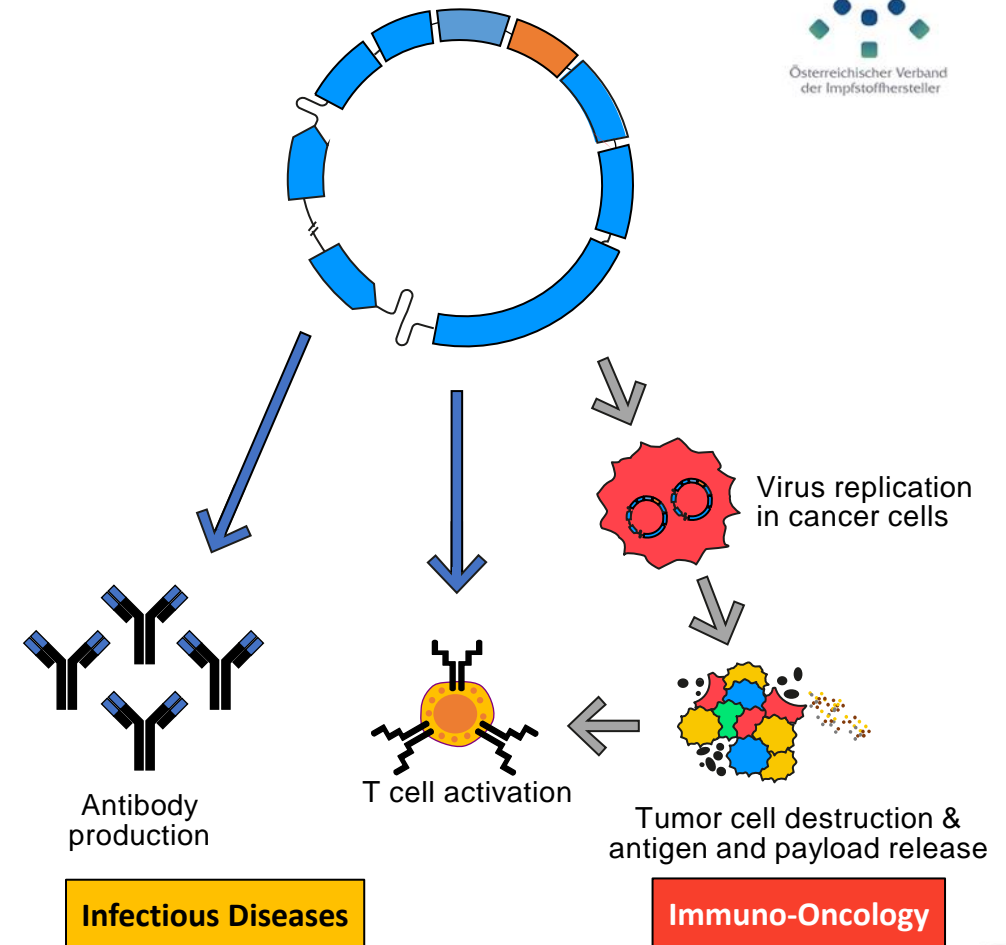


Themis in Vienna

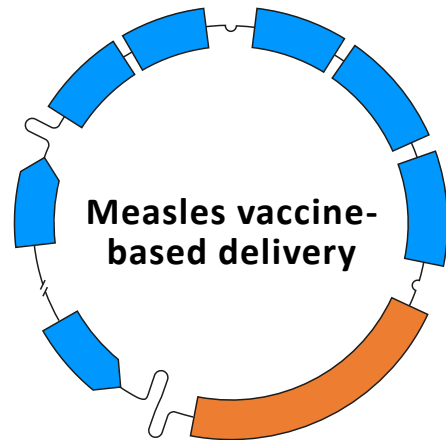


Why Choose Measles as Platform Technology?

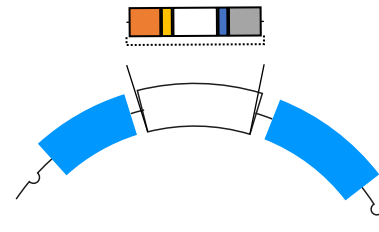
- Measles virus intrinsic features mediate strong immune-activation
- ✓ As RNA-virus measles **activates innate immune system**
- ✓ Natural **activation of adaptive immune system**
- ✓ Natural **affinity to tumor cells**
- ✓ Intrinsic **oncolytic activity**
- ✓ **Large payload capacity** to enhance natural immunomodulation capabilities



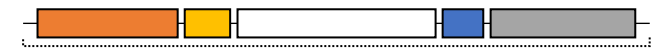
Robust Platform, Leveraging Long-Established Measles Vaccine for Immunomodulatory Effect



- 50 years of safe administration in adults and children
- Powerful immunomodulatory features, including induction of strong T cell response
- Natural oncolytic activity with strong affinity to tumors



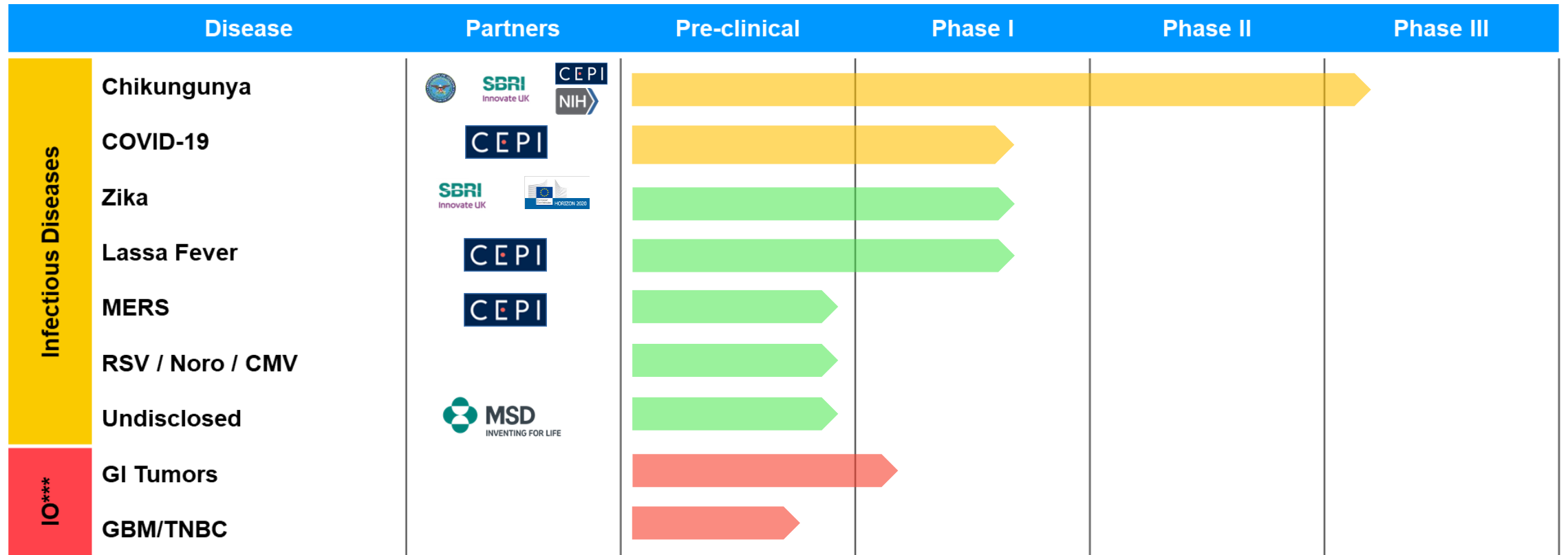
- Optimized ability to incorporate a variety of large RNA-encoded antigens
- Reproducible, commercial-scale manufacturing enables rapid advancement of clinical candidates and low COGs



- Large cargo capacity supports efficient expression of complex payloads
- Potential for combination strategies in single construct
- MV-based repeated dosing provides differentiated systemic application



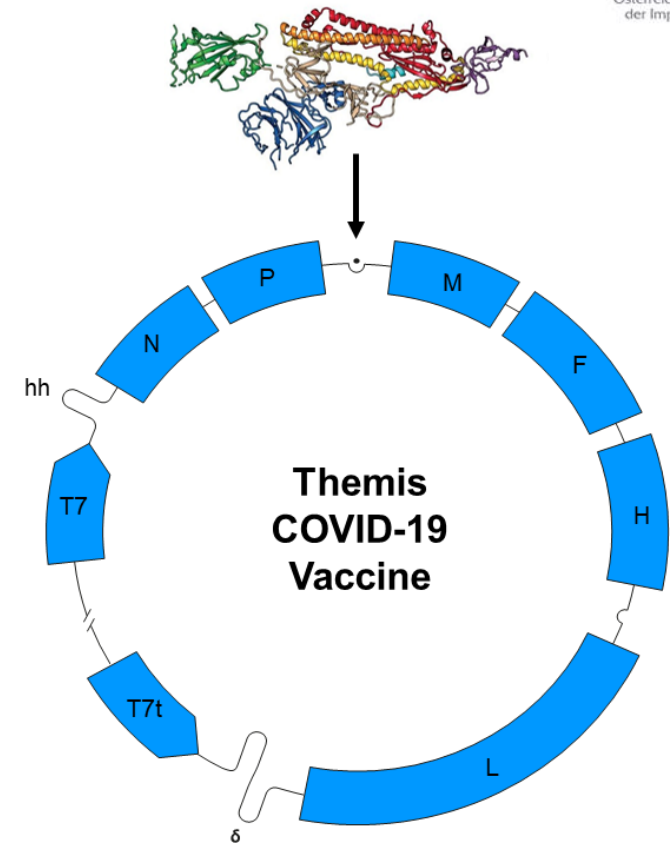
Pipeline of Potentially Disruptive Vaccine Candidates



• * Option not exercised; ** Out-side of pre-emption field; *** independent of IPP IP

Themis' COVID-19 Vaccine Design

- Recombinant measles vector (Schwarz strain) based vaccine
 - SARS-CoV-2 spike glycoprotein protein (S) nucleotide sequence inserted in the vector
 - Results in live replicating measles vaccine expressing SARS-CoV-2 surface glycoprotein
- Design is homologous to measles vector-based SARS¹⁾ and MERS²⁾ vaccine constructs
 - Already tested successfully in animal models
 - Efficient induction of cellular and humoral immune response
 - Demonstrated protection against SARS and MERS coronaviruses



1) Escriu N et al., Protection from SARS coronavirus conferred by live measles vaccine expressing the spike glycoprotein. *Virology*. 2014 Mar;452-453:32-41.

2) Malczyk AH et al., A Highly Immunogenic and Protective Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Based on a Recombinant Measles Virus Vaccine Platform. *J Virol*. 2015 Nov;89(22):11654-67

Themis

Immunomodulation That Works!

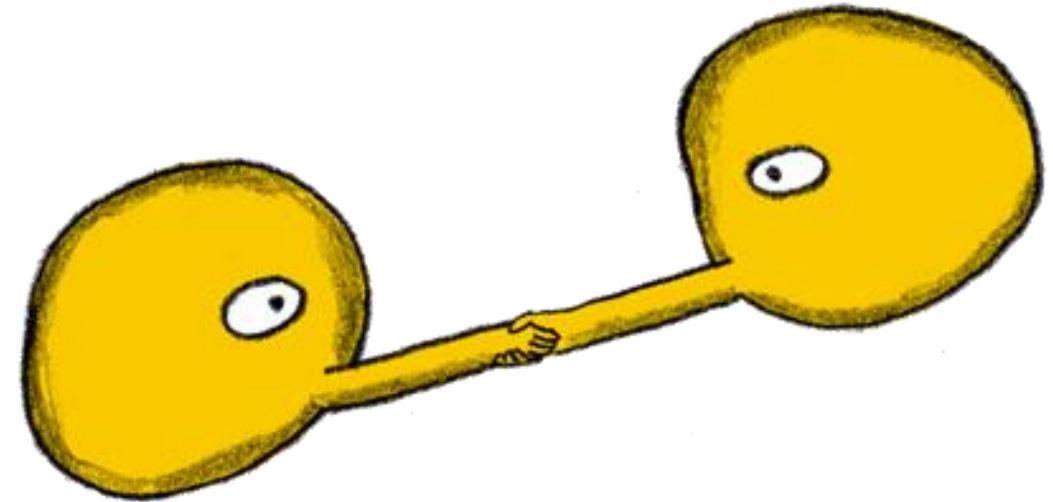
Themis Bioscience GmbH

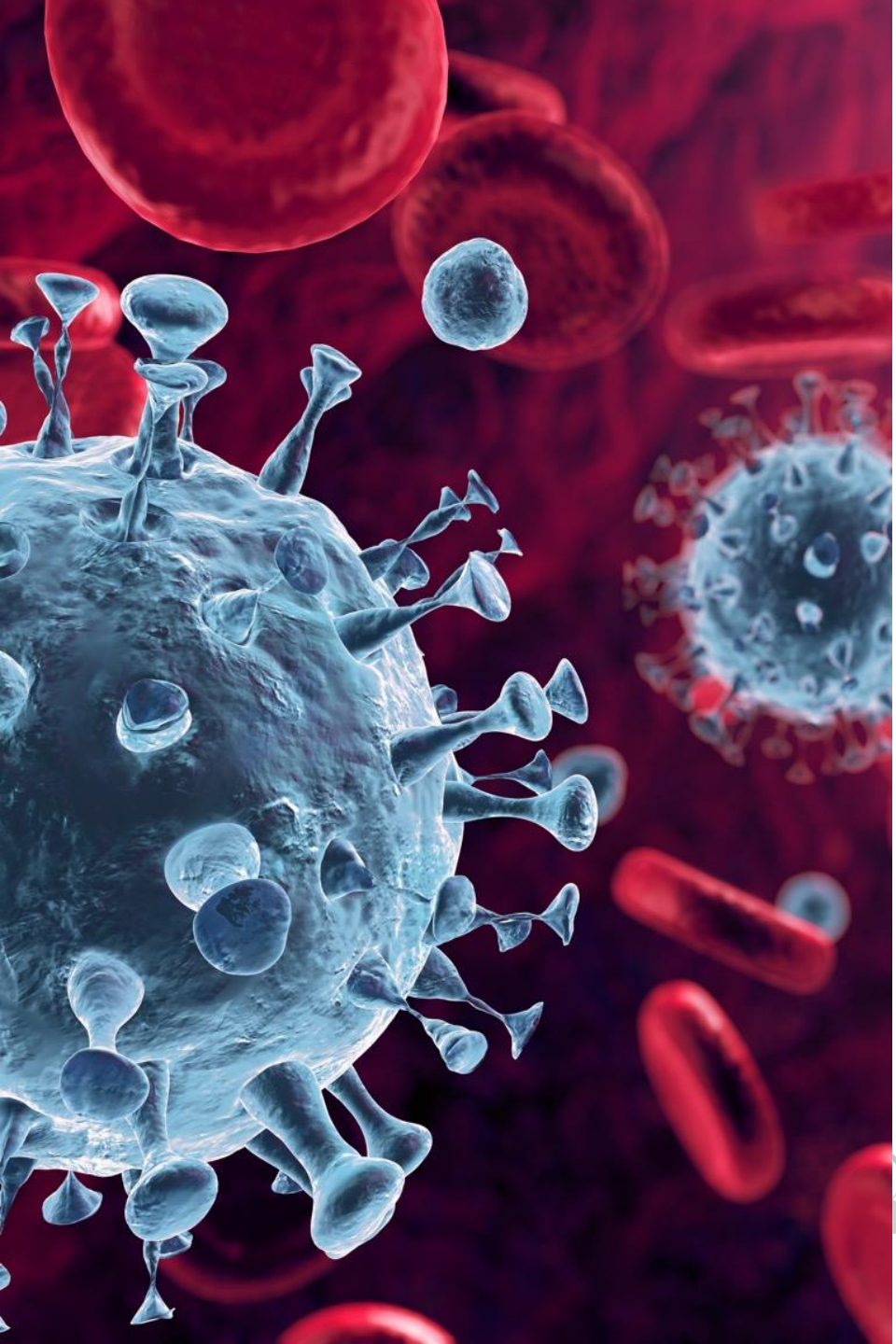
Muthgasse 11/2, 1190 Vienna, Austria, +43 1 236 7151

office@themisbio.com, www.themisbio.com, [@Themis_Bio](https://www.instagram.com/Themis_Bio)

Themis Bioscience GmbH,

a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey USA





Unser gemeinsames Ziel ist.....

So bald als möglich **mehrere Impfstoffe zur Zulassung** und in weiterer Folge zur **Anwendung** zu bringen...

