Stand: 12.10.2026

COVID-19-Krisenstabsunterlagen des Paul-Ehrlich-Instituts vom 12.05.2020 bis 10.06.2022

Am 12. Oktober 2026 hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seine COVID-19-Krisenstabsunterlagen der Jahre 2020 bis 2022 der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages zur „Aufarbeitung der Corona-Pandemie und Lehren für zukünftige pandemische Ereignisse“ übermittelt. Parallel werden diese Dokumente auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts veröffentlicht und damit der interessierten Öffentlichkeit verfügbar gemacht.

Während der COVID-19-Pandemie fanden im Rahmen des Krisenmanagements des Paul-Ehrlich-Instituts Besprechungen statt, in denen die aktuelle Pandemie-Situation bewertet und die Aktivitäten des Paul-Ehrlich-Instituts koordiniert wurden. Zu diesen Sitzungen wurden Unterlagen erstellt, die als interne Arbeitsdokumente dem Informationsfluss und der Abstimmung innerhalb des Paul-Ehrlich-Instituts dienten.

Die Unterlagen geben den offenen wissenschaftlichen Diskurs innerhalb des Paul-Ehrlich-Instituts wieder, bei dem unterschiedliche Perspektiven dargelegt und gegeneinander abgewogen wurden. Die enthaltenen Bewertungen spiegeln den jeweiligen Wissensstand sowie die öffentliche Diskussion zum Zeitpunkt der Sitzungen wider. Einzelne Äußerungen sind daher nicht zwangsläufig als offizielle Position des Paul-Ehrlich-Instituts zu verstehen und können ohne Kenntnis des Gesamtkontexts missverständlich wirken. Da den Teilnehmenden die zugrunde liegenden Daten und Hintergründe bekannt waren, wurden diese nicht immer in den Sitzungsberichten selbst dokumentiert.

Die Unterlagen müssen deshalb immer in ihrem Kontext gesehen und interpretiert werden. Da der Kontext aus den Unterlagen selbst nicht immer vollständig hervorgeht, werden möglicherweise missverständliche Textpassagen im Rahmen von FAQ näher eingeordnet:

- *„Wie waren zu Beginn der Pandemie die regulatorischen Bedingungen in Deutschland für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln einschließlich Impfstoffen gegen COVID-19?“*
- *„Konnten in der damaligen Situation wirklich alle Zulassungsunterlagen mit der gleichen Sorgfalt und in gleichem Umfang geprüft werden wie außerhalb einer Pandemie?“*

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

- *„Wie sind die Diskussionen der Sitzung des Externen Krisenstabs vom 04.01.2021 zum Impfschema einzuordnen?“*

Eine weitere hilfreiche ergänzende Informationsquelle ist das Dossier „Coronavirus und COVID-19“, das auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts verfügbar ist.

Die Unterlagen werden – abgesehen von gesetzlich zwingend erforderlichen Schwärzungen – unverändert veröffentlicht. Eine nachträgliche Vereinheitlichung der Datumsformate erfolgte nicht.

Bitte beachten Sie, dass die Datumsangaben in den Dokumenten zu den Sitzungen vom 12. Mai 2020, 08. Juni 2020, 19. August 2020, 23. November 2020, 15. November 2021, 18. Februar 2022, 12. April 2022, 13. April 2022 und 10. Juni 2022 teilweise im amerikanischen Format angegeben sind: Monat.Tag.Jahr (MM.TT.JJJJ).

Bitte beachten Sie außerdem, dass von der 3. Sitzung des Externen Krisenstabs des Paul-Ehrlich-Instituts am 05. August 2020 keine gesonderten Unterlagen vorliegen. In der Sitzung wurde ausschließlich ein Erlass des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) zur Erstellung einer Übersicht über die damals in Entwicklung befindlichen COVID-19-Impfstoffe einschließlich Bewertung und vergleichender Stellungnahme behandelt. Da der zugehörige Bericht bereits am Folgetag, dem 06. August 2020, fristgerecht vorgelegt werden musste, wurden die Ergebnisse der Besprechung direkt in diesen Bericht übernommen.

Hinweise zu den vorgenommenen Schwärzungen

Im Sinne größtmöglicher Transparenz wurden ausschließlich rechtlich zwingend erforderliche Schwärzungen vorgenommen, ohne die inhaltliche Einordnung der Dokumente zu beeinträchtigen:

- In allen Dokumenten wurden personenbezogene Daten interner und externer Personen, soweit sie nicht die Institutsleitung betreffen, sowie Informationen zu internen Dateiablageorten durch Schwärzungen geschützt.
- Schützenswerte Angaben, die Belange Dritter betreffen, wurden in folgenden Unterlagen geschwärzt: Sitzungen am 04. September 2020, 23. November 2020, 04. Januar 2021, 12. April 2022, 13. April 2022, 10. Juni 2022.
- Angaben zu personenbezogenen Gesundheitsdaten wurden durch Schwärzung geschützt. Das betrifft die Unterlagen zur Sitzung am 15. März 2021. In diesem Zusammenhang weist das Paul-Ehrlich-Institut allgemein darauf hin, dass Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany
Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

sowohl in der Spontanmeldedatenbank des Paul-Ehrlich-Instituts als auch in der europäischen EudraVigilance-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) enthalten sind. Der Verweis auf eine konkrete Fallnummer aus beispielsweise einzelnen Sitzungsunterlagen ist aufgrund der Pseudonymisierung sowie der Vergabe neuer Fallnummern nicht möglich.

- Abbildungen Dritter, die möglicherweise urheberrechtlich geschützt sind, wurden unkenntlich gemacht und aus Gründen der Transparenz mit entsprechenden Quellenangaben versehen. Das betrifft die Unterlagen zu den Sitzungen am 04. September 2020, 15. März 2021 und 15. November 2021.

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung

~~VSnfD~~ *Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths*

WebEx-Konferenz zu Job 9056 – Impfstoffzulassung vs. „Härtefallregelung"		
5.12.2020	17:30 – 18:30	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmer	Externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung: Klaus Cichutek, [redacted] Abwesend: [redacted]	

Problemhintergrund

Cichutek

Wachsender Druck zur zeitnahen Bereitstellung eines Impfstoffs gegen COVID-19 – im Notfall auch ohne Zulassung

- Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Lage weltweit, die deutlich werden lässt, dass die COVID-19-Pandemie nicht von selbst verschwindet, sondern zu befürchten ist, dass ggf. eine zweite Infektionswelle droht, wächst der Druck, Arzneimittel, für die es fundierte Hinweise gibt, dass sie wirksam gegen COVID-19 eingesetzt werden können, schnellstmöglich in Verkehr zu bringen. Aktuelles Beispiel ist das Virostatikum Remdesivir, das ursprünglich für den Einsatz gegen Ebola oder Marburgvirusinfektionen entwickelt wurde und für das jüngst eine Empfehlung der EMA ausgesprochen wurde, dieses Arzneimittel im Rahmen der nationalen Härtefallprogramme einzusetzen.
- Die US-amerikanische FDA verfügt über das Instrument des „Emergency Licensing", das eine Art Not-Zulassung darstellt und inhaltlich den hiesigen Härtefallprogrammen entspricht. Die FDA hat für Remdesivir bereits eine Not-Zulassung erteilt.
- Weiterhin hat der US-Präsident Trump jüngst angekündigt, er wolle bis Januar 2021 300 Millionen Dosen eines COVID-19-Impfstoffs für die Durchimpfung der USA bereitstellen[1].
- All dies erhöht den Druck auf die Zulassung in Europa. Auch das BMG diskutiert bereits Gesetzesvorhaben, über die ein Impfstoff ggf. noch vor der offiziellen Zulassung eingesetzt werden könnte. Gesundheitsminister Spahn steht dazu mit einigen Impfstoff-Entwicklern in direktem Kontakt.

PEI-Auftrag

Cichutek

Entwicklung einer rechtlich sauberen und fachlich vertretbaren Lösung zur Einführung eines Impfstoffs in Deutschland noch vor der Zulassung

- Das PEI soll nun Vorschläge entwickeln, wie und unter welchen Bedingungen die Einführung eines noch nicht in Deutschland oder Europa zugelassenen Impfstoffs möglich sein könnte. Gedacht ist an ein ähnliches Vorgehen, wie es in der Härtefallverordnung festgelegt ist.
- Zunächst ist zu klären, ob die Härtefallverordnung hier greifen könnte.

Diskussion

Alle Teilnehmer/innen

[redacted]

- Dies ist ein extrem heikles Thema mit großem Impact und sollte daher sehr gut vorbereitet werden. Hierfür muss man sich ausreichend Zeit nehmen.
- Aktuell ist die Datenlage für alle Impfstoffe noch zu vorläufig, um an eine solche Lösung zu denken. Mögliche Impfstoffrisiken könnten bei einem zu schnellen breiten Einsatz des Impfstoffs sehr schwerwiegende Auswirkungen haben.

[1] https://www.faz.net/aktuell/politik/trumps-praesidentschaft/trump-stellt-programm-fuer-entwicklung-von-corona-impfstoff-vor-16774475.html

[redacted] zu den rechtlichen Möglichkeiten (siehe auch E-Mail-Vermerk vom 12.05.2020):

- Es wird nicht möglich sein, den Impfstoff unter der Härtefallregelung[2] anzuwenden: Überlegung, ob über die beim BMG noch anhängige MedBVSV (Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung)[3] eine Änderung der Härtefall-VO machbar wäre, die eine Impfstoff-bezogene Anpassung ermöglichen könnte. Denn das Problem ist, dass ein CU (Compassionate Use) nur bei Patienten möglich ist, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist. Dies ist bei der Anwendung eines Impfstoffs an Gesunden nicht der Fall. Diese Vorgabe entstammt dem EU-Recht, nämlich Artikel 63 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Eine europäische Rechtsverordnung kann nicht durch nationales Recht gebrochen werden.
- Es ist nicht bekannt, warum die eigentlich für die beiden letzten Wochen avisierte Verordnung MedBVSV noch nicht in Kraft getreten ist.
- Nach dem bisherigen Wortlaut des Entwurfs der MedBVSV könnte eine Direktbeschaffung des Impfstoffs durch das BMG hier einschlägig sein, was das BMG prüfen könnte:

„§ 2

Beschaffung und Abgabe durch Behörden des Bundes

*(1) Das **Bundesministerium** sowie das Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat und das Bundesministerium der Verteidigung **können Produkte des medizinischen Bedarfs selbst oder durch beauftragte Stellen beschaffen**, lagern, herstellen **und in den Verkehr bringen**.*

(2) Von Empfängern der Produkte des medizinischen Bedarfs kann ein angemessener Ersatz der Aufwendungen verlangt werden. Die in Absatz 1 genannten Stellen können mit den gesetzlichen oder privaten Krankenkassen pauschale Vereinbarungen über den Aufwendungsersatz treffen.

§ 3

Ausnahmen vom Arzneimittelgesetz und der Arzneimittelhandelsverordnung zur Beschaffung und Abgabe gemäß § 2

*(1) Die §§ 8 Absatz 3, 10, 11, 11a, 13, 20b und 20c, **21 Absatz 1 (Zulassungspflicht)**, 21a, 43, 47 bis 50, 55 Absatz 8, 72 bis 73a, 78, 84 und 94 des Arzneimittelgesetzes und die §§ 4a Absatz 1 und 6 Absatz 1 der Arzneimittelhandelsverordnung **finden auf nach § 2 Absatz 1 beschaffte Arzneimittel** sowie Wirk-, Ausgangs- und Hilfsstoffe **keine Anwendung.***

*(2) Sofern ein nach § 2 Absatz 1 beschafftes Arzneimittel nicht im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes zugelassen ist, **übergibt der Hersteller der nach § 77 des Arzneimittelgesetzes zuständigen Bundesoberbehörde alle verfügbaren Unterlagen, die zur Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erforderlich sind.** Die zuständige Bundesoberbehörde prüft die Unterlagen vorrangig und teilt der beschaffenden Stelle unverzüglich das Ergebnis der Bewertung mit.*

(3) Die Abgabe eines nach § 2 Absatz 1 beschafften, nicht oder nicht zur Vorbeugung oder Behandlung der durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 verursachten Krankheit im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes zugelassenen Arzneimittels ist nur zulässig, wenn die Qualität des Arzneimittels gewährleistet ist und dessen Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Vorbeugung oder Behandlung erwarten lässt. Die Abgabe dieser Arzneimittel an den Enderbraucher erfolgt unter der Verantwortung einer Person, die Ärztin oder Arzt oder Apothekerin oder Apotheker ist.

(4) Die Haftung von pharmazeutischen Unternehmern, Herstellern und Angehörigen von Gesundheitsberufen für die nach § 2 Absatz 1 beschafften und nach dieser Verordnung in den Verkehr gebrachten Arzneimittel sowie Wirk-, Ausgangs- und Hilfsstoffe richtet sich in entsprechender Anwendung nach § 7 Absatz 2 der AMG-Zivilschutzausnahmeverordnung. „

- Dies hätte auch den Vorteil, dass die Verantwortung für ein wenig geprüftes Arzneimittel beim BMG und nicht beim PEI läge.

[redacted]

- Die Verordnung sieht laut dem oben zitierten Wortlaut vor, dass die BOB – in diesem Fall PEI – auf Basis der verfügbaren Unterlagen ein fachliches Gutachten erstellt. Eine fachliche Verantwortung trägt die BOB demnach schon.

Cichutek:

- Nach seinem Verständnis sieht die Verordnung vor, dass der Bund ein nicht zugelassenes Arzneimittel zunächst beschaffen kann, dann die BOB um eine Bewertung bittet und anschließend in Verkehr bringen kann. Der Bund braucht dabei der Empfehlung der BOB nicht zu folgen. [redacted] *bestätigt diese Interpretation.*
- Aus seiner Sicht sollte das PEI bereits jetzt Überlegungen anstellen, wie mit dieser Situation verantwortungsvoll umgegangen werden kann, damit eine mögliche Entscheidung kein „Schnellschuss" wird, sondern konzeptionell vorbereitet getroffen wird. Hierzu sollte sich der externe Krisenstab in dieser Konstellation regelmäßig austauschen. Er schlägt vor, [redacted] noch hinzuzuziehen.
- Das PEI sollte einen deutschen Standpunkt entwickeln, in dem die essentiellen Grundvoraussetzungen festgelegt sind, die ein Impfstoff erfüllen muss, um unter solchen Härtefallbedingungen eingesetzt zu werden.

[redacted]

- Er verweist auf den festgelegten Ablauf bei einer zentralisierten Zulassung, der sich nicht ohne Weiteres verkürzen lässt. Hierfür wäre eine grundlegende Entscheidung der EMA erforderlich.

Cichutek:

- Es ist zu bedenken, dass die US-FDA bereits den Weg für ein solches Inverkehrbringen vorgezeichnet hat. Die EMA ist in der Situation wahrscheinlich zu unbeweglich und kann nicht flexibel genug auf den Pandemiedruck reagieren.
- Das PEI muss daher über die EMA hinausdenken. Es ist essentiell, jetzt schon einen Plan und eine Position für diesen Fall zu entwickeln.

[redacted]

- Stimmt dem zu und hält das beschriebene Szenario für realistisch. Das PEI sollte sich jetzt Gedanken dazu machen.

Beschlüsse

Alle

Erarbeitung eines Konzepts zur Vorbereitung auf die beschriebene Situation

- Das Konzept soll zunächst intern diskutiert und abgestimmt werden, bevor es dem BMG vorgelegt wird.
- Der interne Krisenstab soll sich in der vorliegenden Konstellation ergänzt um [redacted] in der KW 22 per WebEx austauschen (25.-28.5.20).

Aufgaben	Zuständige Person	Termin
Prüfung der möglichen rechtlichen Rahmenbedingungen	[redacted]	
Zusammenstellung der essentiellen Anforderungen an einen COVID19-Impfstoff im Bereich Qualität, Nicht-Klinik und Klinik	[redacted]	Nächstes Treffen
Identifikation der prioritär zu impfenden Bevölkerungsgruppen auf Basis des aktuell in Bearbeitung befindlichen RKI-PEI-Konzepts zu regulären COVID19-Impfungen	[redacted]	
Entwicklung des notwendigen Risiko-Managements in einer solchen Situation	[redacted]	
Information [redacted]	Cichutek	ASAP

[2] https://www.gesetze-im-internet.de/amhv/BJNR093500010.html
[3] http://www.gesetze-im-internet.de/medbvsv/index.html

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Beschleunigte COVID-19 Impfstoffbereitstellung		
6.8.2020	13:00 – 14:30 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung: Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [redacted]	

1) Prüfung der rechtlichen Rahmenbedingungen

[redacted]

Inkrafttreten der MedBVSV am 26.05.2020

Die MedBVSV enthält zusammengefasst folgende Regelungen (Kommentare von S4 sind kursiv in Klammern geschrieben, Änderungen gegenüber dem bei der ersten Sitzung des Krisenstabs vorliegenden Referentenentwurf sind gelb markiert):

§ 1 definiert Produkte des medizinischen Bedarfs, für die die nachfolgenden Ausnahmevorschriften gelten, um die Versorgung der Bevölkerung mit diesen Produkten in der aktuellen SARS-CoV-2-Epidemie sicherzustellen. Hierzu gehören aus dem Zuständigkeitsbereich des PEI

- Arzneimittel,
- Wirk-, Ausgangs- und Hilfsstoffe für Arzneimittel,
- Labordiagnostika.

§ 2 ermächtigt das BMG zur bundesunmittelbaren Beschaffung, Lagerung, Herstellung und dem In-Verkehr-Bringen von Produkten nach § 1 und trifft grobe Regelungen zur Vergütung des Bundes durch die Abnehmer dieser Produkte. *(Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind BMI und BMV nicht mehr, sondern ausschließlich nur noch das BMG zur bundesunmittelbaren Beschaffung ermächtigt.)*

§ 3 nimmt Produkte, die nach § 2 **vom BMG beschafft und abgegeben** werden, von zahlreichen Vorschriften/Rechtspflichten des **AMG** aus, darunter insb. betreffend die

- Haltbarkeit,
- Kennzeichnung, Packungsbeilage und Fachinformation,
- Pflicht zur Zulassung/Verkehrsgenehmigung,
- Pflicht zur staatlichen Chargenprüfung
- Apothekenpflicht und Vertriebswege,
- Ein- und Ausfuhr,
- Versicherungspflicht.

In solchen Fällen der bundesunmittelbaren Beschaffung haben die zuständigen BOBs für das BMG die erforderlichen Bewertungen hinsichtlich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit durchzuführen.
(Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind bei Bewertungen durch die BOB „Abstriche aus wissenschaftlicher Sicht" nicht mehr durch den Gesetzestext vorgesehen. Ausnahmen von den Vorschriften zur Herstellung für bundesunmittelbar beschaffte Produkte sind nicht mehr unmittelbar durch § 3 vorgesehen, sondern obliegen nun nach § 4 Abs. 3 wie für alle anderen Produkte den zuständigen Landesbehörden in Abstimmung mit der BOB. Ausnahmen von den Vorschriften des Arzneibuchs sind für bundesunmittelbar beschaffte Produkte ebenfalls nicht mehr vorgesehen.)

§§ 4, 5, 7 und 8 enthalten die für das PEI besonders bedeutsamen Vorschriften.

§ 4 enthält Ermächtigungen für die nach dem **AMG** zuständigen (Landes-)Behörden und BOBs zur Gestattung von Ausnahmen im Einzelfall betreffend

- Kennzeichnung und Packungsbeilage (Abs. 1)
  (Eine Fachinformation nach § 11a AMG ist nicht erforderlich, wenn die BOB das Inverkehrbringen unter Abweichung von §§ 10, 11 AMG gestattet hat. Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind die erforderlichen Produktinformationen in diesen Fällen nun jedoch barrierefrei von der BOB bereitzustellen.),
- das Inverkehrbringen nach Ablauf der Haltbarkeit (Abs. 2),

- Abweichungen von Herstellungserlaubnis und/oder Herstellungsvorschriften (Abs. 3)
  (Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind die Spezialvorschriften für Gewebe und Gewebezubereitungen hier nicht mehr erfasst. Ob dies auf einer bewussten Entscheidung des BMG beruht, ist uns bei S4 (bislang) nicht bekannt.),
- Einfuhr (Abs. 4)
  (Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind die auch hier die Spezialvorschriften für Gewebe und Gewebezubereitungen nicht mehr erfasst.),
- Zulassung/Verkehrsgenehmigung (Abs. 5)
  (Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind auch hier die Spezialvorschriften für Gewebe und Gewebezubereitungen nicht mehr erfasst. Ausdrücklich darf die BOB nun auch Ausnahmen von der Zulassungspflicht selbst gestatten. Die Zustimmungsfiktion bei Änderungsanzeigen nach § 29 Abs. 2a Satz 3 AMG gilt nun ausdrücklich nicht mehr. Auch die Gestattung von Ausnahmen von der Pflicht zur staatlichen Chargenprüfung durch das PEI ist nun ausdrücklich möglich.),
- Klinische Prüfung (Abs. 6 [Zustimmung des BMG erforderlich] und § 8)
  (Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV darf die BOB nur noch Ausnahmen von den Verfahrensfristen zulassen. Fristen für den Sponsor, aber auch für die BOB können verkürzt oder auch verlängert werden. Von den inhaltlichen Anforderungen an eine klinische Prüfung dürfen keine Abstriche gemacht werden.),
- Vertriebswege von klinischen Prüfpräparaten (Abs. 7)
  (§ 4 Abs. 7 war im Referentenentwurf der MedBVSV noch nicht enthalten. BOB kann die Direktabgabe von Prüfpräparaten an die Prüfungsteilnehmer gestatten.),
- Härtefallprogramme (Abs. 8 [Zustimmung des BMG erforderlich])
  (Die BOB kann Ausnahmen von bestimmten Dokumentationsanforderungen und gesetzlichen Voraussetzungen nach §§ 3 und 7 der AMHV zulassen, sofern es um ein HFP zur Vorbeugung oder Behandlung von COVID-19 oder deren Begleiterkrankungen geht.).
- Bereitstellung und Auslieferung von AM durch pU und Großhändler nach § 52b Abs. 2 und 3 AMG und §§ 4, 4a und 6 AM-HandelsV (Abs. 9)
  (Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV wurde § 4 Abs. 9 neu aufgenommen. Die zuständige Landesbehörde darf im Einzelfall Abweichungen zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit AM gestatten.)

§ 5 ermächtigt das PEI [im Einvernehmen mit dem RKI und mit Zustimmung des BMG] von § 5 Abs. 1 Satz 2 **TFG** und der **Hämotherapie-Richtlinie** abweichende Spendereignungs-, -tauglichkeits- und -rückstellungskriterien festzulegen, die der aktuellen epidemischen Lage anpasst sind, sowie von §§ 4 und 7 TFG abweichende Vorgaben zu Spendeentnahme, -freigabe und zu den Spendeeinrichtungen anzuordnen. Diese Anordnungen sind von PEI barrierefrei auf der Internetseite bekanntzumachen.

§ 6 betrifft die Gebührenerhebung durch BfArM und BVL.

Nach **§ 7** wird von der Erhebung von **Gebühren** abgesehen, wenn ein Produkt gegen COVID-19 Gegenstand des betreffenden Verfahrens oder Beratungsgesprächs war. *(Gegenüber dem ReferentenE der MedBVSV handelt es sich hier nun um einen gesetzlichen Ausnahmetatbestand und nicht mehr nur um eine Möglichkeit zum Absehen von der Gebührenerhebung. Außerdem ist die Ausnahme nicht mehr nur auf Beratungsgespräche und Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen beschränkt.)*

§ 8 legt Ausnahmen von der **GCP-V** fest, betreffend die

- Kennzeichnung von Prüfpräparaten (Abs. 1)
  (Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV ist hier nun klargestellt, dass die Ausnahme auf klinische Prüfungen beschränkt ist, deren Gegenstand Arzneimittel zur Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von COVID-19 sind.),
- koordinierte Bewertung durch Ethikkommissionen (Abs. 2),
- Genehmigungsfiktionen (Abs. 3).

§ 9 betrifft Ausnahmen und Sonderregelungen für persönliche Schutzausrüstung.

Gemäß § 10 der MEdBVSV i.V.m. § 5 Abs. 4 Satz 1 IfSG wird diese Ausnahmeverordnung spätestens mit Ablauf des 31.03.2021 wieder außer Kraft treten.

2) Identifikation der prioritär zu impfenden Bevölkerungsgruppen und Entwicklung des notwendigen Risiko-Managements

[redacted]

Aktuelle Aktivitäten auf nationaler und europäischer Ebene

- Das PEI-RKI-Konzept für die Einführung und Evaluation einer Impfung gegen COVID-19 in Deutschland wurde am 15.05.2020 an das BMG geschickt [redacted] Anlage Entwurf Impfkonzept. Darin werden die bei der Entwicklung einer Impfempfehlung zu berücksichtigenden Aspekte aufgelistet.
- Entsprechend Pandemieplan hat die STIKO den Auftrag, eine evidenzbasierte Empfehlung zur Impfung gegen COVID-19 als Basis eines bundesweiten Impfprogramms zu entwickeln. Hierfür wird aktuell eine Unterarbeitsgruppe gebildet, in der das PEI vertreten sein soll, da auch Kenntnisse über die Impfstoffe selbst und ihre Produktionskapazitäten notwendig sind.
- Hinsichtlich des notwendigen Risikomanagements sieht das Konzept sowohl die Nutzung der vorhandenen Strukturen (Routinepharmakovigilanz) als auch zusätzliche aktive Surveillancemaßnahmen, wie Kohortenstudien, Auswertung von digitalen Gesundheitsdaten sowie Fall-Kontroll-Studien zu spezifischen Fragestellungen vor.
- Die EMA hat kürzlich ein Forschungsprojekt zur Organisation einer Post Marketing Surveillance für COVID19-Impfstoffe ausgeschrieben. Den Zuschlag für das Projekt „Preparing an infrastructure for the monitoring of the coverage, safety and effectiveness of COVID-19 vaccines" erhielt ein Konsortium unter Leitung der Universität Utrecht, bei dem auch das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie (BIPS) beteiligt ist. Es bestehen Zweifel, ob dort grundlegende Kenntnisse zu Impfstoffen und Public Health vorhanden sind.

3) Diskussion möglicher essentieller Anforderungen an einen COVID19-Impfstoff im Bereich Qualität, Nicht-Klinik und Klinik

[redacted]

a) Qualitätsanforderungen

[redacted]

- Die Qualitätsanforderungen sollen sich nach Auffassung von [redacted] grundsätzlich an denjenigen für klinisches Prüfmaterial orientieren, die im Vorfeld der Sitzung an die Teilnehmenden versandt wurden.
- Eine konsistente, überprüfbare Herstellung muss nachgewiesen werden. Daher sind nur wenige Abweichungen von den Anforderungen im Rahmen einer vollwertigen Zulassung möglich. Ein Beispiel hierfür wäre die Möglichkeit des Verzichts auf die Prozessvalidierung.
- Aus Sicht von [redacted] sind vollständige Zulassungsunterlagen wie bei einer normalen Zulassung auch im Fall des Inverkehrbringens unter besonderen Umständen essentiell (eCTD-Abbild.)
- Die reguläre Zulassung wird für fast alle der aktuell in der Entwicklung befindlichen COVID19-Impfstoffe über ein zentralisiertes Verfahren bei der EMA laufen müssen.

Cichutek:

- Er bittet um Prüfung, ob nicht auf Teile der in § 22 AMG geforderten Unterlagen im Notfall auch verzichtet werden kann.
- Die im versandten Dokument gelisteten Vorgaben gelten für klinische Prüfungen. Das lässt sich nur bedingt auf die Anforderungen der hier betrachteten Situation übertragen. Es sollten spezifische Anforderungen für eine Notfall-Situation ausgearbeitet werden.
- Die Anforderungen sollten im Hinblick auf ein Notfall-Szenario überarbeitet werden

b) Anforderungen an die Klinik

[redacted]

- Auch hier empfiehlt [redacted] die Orientierung an Anforderungen für klinische Prüfungen.
- Aufgrund der aktuellen epidemiologischen Lage ist es momentan schwierig, adäquate Wirksamkeitsindikatoren zu definieren. Die Immunogenitätsdaten sind bislang noch nicht verlässlich.
- Tiermodelle weisen bislang ebenfalls starke Limitationen auf.
- Dennoch ist es nötig vorzusorgen, falls sich die Lage ändert und schnell Entscheidungen getroffen werden müssen.

[redacted]

- Auf der Ebene des CHMP der EMA gab es hier schon einmal den Präzedenzfall des Pockenimpfstoffs Imvanex. Hier hatte sich der CHMP für eine pragmatische Herangehensweise entschieden und Tierdaten sowie Immunogenitätsdaten akzeptiert. Natürlich spielt dabei die Bedrohlichkeit der Erkrankung, gegen die geimpft werden soll, eine Rolle.
- Bei Remdesivir hat die EMA das Zulassungsverfahren sehr schnell im Rolling Review-Verfahren bearbeitet.
- Das Verfahren und die Anforderungen hängen natürlich von der Dringlichkeit der Situation ab. Momentan würde man noch auf adäquaten Efficacy-Daten bestehen.

[redacted]

- Es sollten Herangehensweisen für verschiedene epidemiologische Lagen entwickelt werden, z.B. für ein Worst-case-Szenario und für ein Szenario zur Beendigung der noch bestehenden Lockdown-Maßnahmen. Hierfür müssten auch entsprechende Schwellenwerte definiert werden.
- Es sind Modellierungen erforderlich. Es ist davon auszugehen, dass die Bevölkerung jetzt nicht mehr vollständig immunologisch naiv ist. Auch das muss mit einbezogen werden.

[redacted]

- Ein wichtiger Aspekt, der bei den klinischen Anforderungen berücksichtigt werden muss, ist die Frage, wie lange die Immunantwort nach einer Impfung und nach einer Infektion anhält.
- Bei der Untersuchung der Möglichkeit des Auftretens von ADE und ERD sollten auch eingesetzte Adjuvanzien berücksichtigt werden.
- Bei den Tiermodellen scheint aktuell der Goldhamster gut verwertbare Ergebnisse zu zeigen, zumindest beim Pathogenesemodell.

Cichutek/Vieths:

- Es sollten verschiedene Szenarien entwickelt und hierfür entsprechende Anforderungen definiert werden.
- Weiterhin sollte eine Entscheidungsmatrix als Grundlage dienen, welches Szenario bzw. welche Kriterien anzuwenden sind.

4) Beschlüsse		
Alle		
Erarbeitung eines Konzepts zur Vorbereitung auf die beschriebene Situation		
Aufgaben	**Zuständige Person**	**Termin**
Beschreibung der beiden möglichen Verfahren gem. MedBVSV für eine Impfstoffbeschaffung/das Inverkehrbringen von Impfstoffen gegen COVID-19: 1) Bundesunmittelbare Beschaffung, 2) Ausnahmegewährungen durch PEI Weiterhin sollten die jeweiligen Auswirkungen auf die Postmarketing-Überwachung, insbes. die Pharmakovigilanz, dargestellt werden	[redacted]	erledigt
Zusammenstellung der essentiellen Anforderungen an einen COVID19-Impfstoff im Bereich Qualität, Nicht-Klinik und Klinik im Hinblick auf ein Notfall Szenario	[redacted]	KW 31
Entwicklung drei möglicher Szenarien, in denen ein Impfstoffeinsatz außerhalb der Zulassung möglich sein könnte: 1) Situation wie aktuell mit kursierendem Virus und durch Schutzmaßnahmen relativ wenigen Übertragungen in Deutschland, aber Infektionsherden und starker Verbreitung im Ausland 2) Notfall-Szenario mit hoher Infektionsrate und vielen schwerwiegenden Erkrankungsfällen in Deutschland 3) Szenario mit lokal starkem Ausbruchsgeschehen oder akuter Notwendigkeit des Impfstoff-Einsatzes in bestimmten Bevölkerungsgruppen	[redacted]	KW 31
Entwicklung einer Entscheidungsmatrix, welche klinischen Kriterien unter welchen Bedingungen anzuwenden sind.	[redacted]	KW 31

Die für eine Impfstoffbeschaffung/das Inverkehrbringen maßgeblichen Verfahren Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV)

I. Bundesunmittelbare Beschaffung

§ 2 MedBVSV ermächtigt das BMG dazu, u.a. Impfstoffen zentral gesteuert zu beschaffen, zu lagern, herzustellen und in den Verkehr bringen. Für die Beschaffung kann es sich auch anderer Stellen bedienen wie z.B. der Beschaffungsstelle des Bundes. Diese Regelung findet ihre Grundlage im Rahmengesetz des neuen § 5 Abs. 2 Nr. 4c IFSG.

Für Arzneimittel, die vom BMG beschafft und abgegeben werden, gelten zahlreiche Ausnahmen von arzneimittelrechtlichen Vorschriften/Rechtspflichten.

Dazu gehören:

- Haltbarkeit,
- Kennzeichnung, Packungsbeilage und Fachinformation,
- Zulassungspflicht,
- Pflicht zur staatlichen Chargenprüfung,
- Apothekenpflicht und Vertriebswege (Vertrieb aber auch über den Großhandel möglich),
- Einfuhr bei Beschaffung aus dem Ausland und Ausfuhr,
- Versicherungspflicht/keine Deckungsvorsorge
- Haftung (Ausnahme von der Gefährdungshaftung des § 84 AMG, Haftung von PU, Herstellern und Ärzten grds. nur bei Vorsatz und grober Fahrlässigkeit).

Bei nicht zugelassenen Impfstoffen übergibt der Hersteller dem PEI Unterlagen, die die nach § 22 AMG für eine Zulassung erforderlichen Angaben zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit enthalten, die das PEI bewertet (diese Regelung ist nun nahezu inhaltsidentisch mit § 2 Abs. 2 der AMG-ZivilschutzausnahmeVO, in deren Anwendung das PEI ja schon entsprechende Untersuchungen durchgeführt hat). Das Ergebnis teilt das PEI unverzüglich dem BMG/der Beschaffungsstelle mit. Das BMG **muss** die Bewertung in dessen Entscheidung über die Beschaffung und das Inverkehrbringen einbeziehen. Die Abgabe des Impfstoffs ist nur zulässig, wenn das PEI festgestellt hat, dass die Qualität gewährleistet ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist.

Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind bei Bewertungen durch die BOB „Abstriche aus wissenschaftlicher Sicht“ nicht mehr vorgesehen. Ausnahmen von den Vorschriften zur Herstellung für bundesunmittelbar beschaffte Produkte können nicht mehr durch das BMG getroffen werden. Die die Herstellung betreffenden Einzelfallausnahmen zur Sachkenntnis der QP und zu Begrenzungen der HE bzgl. bestimmter Betriebsstätten und Arzneimittel können nach § 4 Abs. 3 nur die zuständigen Landesbehörden in Abstimmung mit dem PEI treffen.

II. Ausnahmegewährungen durch PEI

Nach der letztlich verabschiedeten Fassung der MedBVSV hat das PEI umfangreiche Anordnungs- und Ausnahmegestattungsbefugnisse erhalten.

Neben der Möglichkeit der Gestattung des Inverkehrbringens nicht AMG-konform-konfektionierter Arzneimittel und solcher, deren MHD abgelaufen ist, ist die hier die weitest gehende PEI-Befugnis zu nennen generell Ausnahmen von der Zulassungspflicht nach § 21 Abs. 1 AMG (also auch bei AM, die dem zentralisierten Verfahren unterliegen) zu gestatten. Diese ist in § 4 Abs. 5 MedBVSV geregelt.

Weiterhin können hinsichtlich der Zulassungsunterlagen nach § 22 AMG und der Sachverständigengutachten, bei der Entscheidung über die Zulassung nach § 25 AMG, bzgl. der Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien (Anhang der Richtlinie 2001/83/EG) und hinsichtlich der staatlichen Chargenfreigabe Ausnahmen durch das PEI zugelassen werden.

Alle diese Ausnahmen knüpfen jedoch an die Voraussetzung, dass die Zulassung der Ausnahme nach Vornahme einer Nutzen-Risiko-Bewertung zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit einem Arzneimittel/einem Impfstoff erforderlich ist. Nach dem gesetzgeberischen Willen ist also die Vornahme einer Abwägung der betroffenen Rechtsgüter Voraussetzung für die Ausnahmen von den arzneimittelrechtlichen Regelungen. Hier kann auch die Fallzahllage/die aktuelle Coronasituation von Bedeutung sein.

Bei diesen Entscheidungen ist das PEI – jedenfalls nach der gesetzlichen Regelung – nicht an eine Zustimmung des BMG gebunden. Dies erstaunt, denn bei der Gestattung von Einzelfallausnahmen zu Härtefallprogrammen i.S.d. § 21 Abs. 6 AMG und der AMHV, bei Fristausnahmen bei der Genehmigung klinischer Prüfungen und den TFG-Spenderauswahl- und Rückstellkriterien ist jeweils das Zustimmungserfordernis des BMG ausdrücklich normiert.

Die amtliche Begründung der MedBVSV basiert auf dem Referentenentwurf, der die o.g. weitreichenden Befugnisse noch nicht enthielt, vielmehr nur die Abweichung von einzelnen Vorschriften über die Zulassung und staatliche Chargenprüfung vorsah. Aus diesem Grund haben wir weder genaue Kenntnis bzgl. der Änderungserwägungen noch Informationen, in welcher Ausgestaltung nun die Ausnahmen umzusetzen sind. Im „Ereignisfall" macht hier sicher eine Abstimmung mit dem BMG Sinn.

Verwaltungsrechtlich dürfte es so sein, dass eine „Verkehrserlaubnis" für einen nicht zugelassenen Impfstoff ein Bescheid in Form einer Ausnahmegenehmigung ist. Diese könnte, ebenso wie ein Bescheid über eine „abgespeckte" Zulassung (also eine Zulassung nach § 25 Abs. 1 AMG i.V.m. § 4 Abs. 5 MedBVSV), mit Auflagen verbunden werden. Damit könnten die Firmen z.B. zur Vorlage weiterer Daten verpflichtet werden.

III. Pharmakovigilanz:

Die MedBVSV trifft weder für den Fall I noch für den Fall II Ausnahmen von arzneimittelrechtlichen Pharmakovigilanzvorschriften.

Bezüglich einer ggf. Direktbeschaffung durch das BMG sollte dieses die Fragen zur Pharmakovigilanz klären.

Für den Fall einer „abgespeckten" Zulassung durch das PEI, greift m.E. die Regelung des § 63c Abs. 4 Satz 2 AMG, nach der die Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen

von Nebenwirkungen von Impfstoffen entsprechend für „den Antragsteller vor Erteilung der Zulassung“ gilt. Dies ist auf eine „Ausnahmezulassung“ i.S.d. § 4 Abs. 5 der MedBVSV übertragbar.

Schwieriger wird es bei einer Ausnahmegenehmigung, bei der der Hersteller/die Firma nicht beabsichtigt, eine Zulassung, die auch in Deutschland gelten soll, zu beantragen. Jedoch würde er ja auch in diesem Fall im Geltungsbereich des AMG Arzneimittel in den Verkehr bringen.

Fraglich ist, ob er dadurch auch pharmazeutischer Unternehmer ist. Nach § 4 Abs. 18 AMG ist pharmazeutischer Unternehmer bei zulassungspflichtigen AM der Zulassungsinhaber, aber auch, wer sonst unter seinem Namen in den Verkehr bringt. Die subjektive Bereitschaft zur Übernahme der mit Arzneimitteln verbundenen Risiken oder Verantwortungen ist für die rechtliche Zuordnung in diesem Zusammenhang unerheblich.

§ 63c Abs. 4 Satz 1 AMG normiert die Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen auch für einen pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Inhaber der Zulassung ist. Auch muss er einen Stufenplanbeauftragten in einem EU-Mitgliedstaat vorhalten - § 63a AMG. Zwar sind diese rechtlichen Konstrukte eher für Mitvertriebsmodelle geschaffen worden, passen vom Wortlaut her aber auch auf den vorliegenden Sachverhalt.

Im Ereignisfall könnte man diese Auffassung aber auch mit dem BMG abstimmen.

Quality Requirements for clinical trial material:

General requirements

- Investigational medicinal products (IMPs) need to be produced in accordance with GMP
- IMP dossier should be submitted in the common technical document (CTD) format of module 3 (Quality module)

General structure of the quality module:

CTD structure of Module 3 for licensure	*Clinical trial material requirements*
3.2.S Drug substance [name, manufacturer]	
3.2.S.1 General information	
3.2.S.1.1 Nomenclature	**Needs to be provided**
3.2.S.1.2 Structure	Data reflecting the state of development and knowledge should be submitted
3.2.S.1.3 General properties	**Need to be provided**
3.2.S.2 Manufacture	
3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	**Need to be provided, including test laboratories and batch release sites**
3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	**Needs to be provided for the actual / current process**
3.2.S.2.3 Control of Materials	**Needs to be provided**
3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	**Need to be provided =>** storage time and conditions of intermediates need to be provided for Phase I trials and additionally stability data for Phase II and III trials
3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	Available data should be presented => a full validation is not required
3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	**Available data should be presented** (also to allow for comparability exercise with later developmental stages)
3.2.S.3 Characterization	
3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics	**Available data should be presented including information about the methods used** => a full characterization is not required
3.2.S.3.2 Impurities	**Data on process related and product related impurities with quantitative information need to be provided as available at this stage –** also for comparability assessment of the batches used in clinical development and the prospective commercial batches.
3.2.S.4 Control of drug substance	
3.2.S.4.1 Specification	**Specification and acceptance criteria together with the methods used need to be provided =>** preliminary acceptance criteria are acceptable for Phase I that should be adjusted during further development for Phase II and III, addition or removal of a parameter might be necessary

3.2.S.4.2 Analytical Procedures	**Outline of methods need to be provided**
3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	For Phase I and II proof of method suitability and presentation of the qualification/validation parameter is acceptable, **for Phase III full validation of the methods is required.** The validation reports need to be provided if requested
3.2.S.4.4 Batch Analyses	**Need to be provided**
3.2.S.4.5 Justification of Specification	**Need to be provided**
3.2.S.5 Reference standards or materials	If applicable, data needs to be provided Mostly not fully established for ph1 trials
3.2.S.6 Container closure systems	**Information about the container used needs to be provided** But can be different from later/commercial CC systems
3.2.S.7 Stability	
3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	
3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	Not applicable
3.2.S.7.3 Stability Data	**Available stability data should be provided depending on the state of development** to support the stability claim that is made for the CTM
3.2.P Drug product [name, dosage form, manufacturer]	
3.2.P.1 Description and composition of the drug product	**Needs to be provided**
3.2.P.2 Pharmaceutical development	**Available data should be provided** => in early development limited data is acceptable; for Phase II and III potential changes in the formulation or dosage form need to be explained and justified (comparability exercise if needed)
3.2.P.3 Manufacture	
3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	**Need to be provided**
3.2.P.3.2 Batch Formula	**Needs to be provided** Can be very preliminary for ph 1 CTM
3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	**Needs to be provided** => for Phase II and III changes in the manufacturing process or in process controls need to be presented and justified (comparability) Also for later comparability assessment of batches from different developmental stages
3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	**Need to be provided =>** storage time and conditions of intermediates need to be provided for Phase I trials and additionally stability data for Phase II and III trials
3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	**Available data should be provided** => a full validation is not required
3.2.P.4 Control of excipients [name]	
3.2.P.4.1 Specification(s)	If available, **reference to a Ph. Eur. monograph** should be provided, **otherwise specifications**

	and certificates of analyses need to be provided
3.2.P.4.2 Analytical Procedures	If no monograph exits method **need to be described**
3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	Not needed Qualification of methods to be described
3.2.P.4.4 Justification of Specifications	If no monograph exits specifications **need to be justified** Certain specification may need to be adapted during ongoing pharmaceutical development and based on actual batch data obtained
3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	**Needs to be provided**
3.2.P.4.6 Novel Excipients	**Needs to be provided**
3.2.P.5 Control of drug product	
3.2.P.5.1 Specification(s)	**Specification and acceptance criteria together with the methods used need to be provided** => preliminary acceptance criteria are acceptable for Phase I that should be adjusted during further development for Phase II and III, addition or removal of a parameter might be necessary
3.2.P.5.2 Analytical Procedures	**Need to be provided**
3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	For Phase I a method qualification is acceptable, for Phase II validation parameter need to be provided and for **Phase III full validation of the methods is required. A summary of the validation reports is required.**
3.2.P.5.4 Batch Analyses	**Need to be provided**
3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	**Need to be provided** if not covered in the drug substance section S.3.2
3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)	**For Phase I the specification should be briefly justified but are considered preliminary**, for Phase II and III changes in the specification need to be justified
3.2.P.6 Reference standards or materials	If applicable, data needs to be provided Mostly not fully established for ph1 trials
3.2.P.7 Container closure system	Information about the container and the closure used **needs to be provided**. If material is used that is not covered by a monograph of Ph. Eur., USP, JP or a European member state a **description and the specification of the material needs to be provided**
3.2.P.8 Stability	
3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	
3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Not applicable
3.2.P.8.3 Stability Data	**For Phase I a stability study protocol needs to be provided** and **the long-term study should have been started.** If available, **supportive data** from developmental batches should be provided. For Phase II and III the updated stability data should be provided.

3.2.A Appendices	
3.2.A.1 Facilities and Equipment [name, manufacturer]	**Need to be provided. GMP compliance** needs to be documented and validation of rooms and equipment is required.
3.2.A.2 Adventitious agents safety evaluation [name, dosage form, manufacturer]	**Needs to be provided**
3.2.A.3 Novel excipients	**Need to be provided**

References:

- 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen
- EMA Guideline „Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials".

KLINISCHE ANFORDERUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG KLINISCHER PRÜFUNGEN

Übersicht von Dokumenten zu grundsätzlichen rechtlichen und regulatorischen Anforderungen

- § 40 AMG regelt die allgemeinen Voraussetzungen der klinischen Prüfung
- GCP-Verordnung
- **Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1)**
  - Inclusive der dort referenzierten Leitlinien
- **Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-man and early clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev 1)**
- ICH topic E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
- ICH topic E8 General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95)
- ICH E6 (R2) Good clinical practice

➢ **Wichtigste Anforderungen zur Erstgenehmigung einer klinischen „First-in-Human" Studie.**

Produktspezifische Evaluation des Studiendesigns unter Berücksichtigung von

- Charakteristika der zu verhindernden Infektion/Erkrankung
- Angestrebte Indikation, Altersgruppen
- Wirkmechanismus (Immunantworten)
- Verfügbare Datenlage/Vorerkenntnisse zu ähnlichen Impfstoffen („Plattformen") hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit
- Besondere epidemiologische Situation (Pandemie): COVID-19

Allgemeine Inhalte des Prüfprotokolls

Neben der Beschreibung des gesamten Studienablaufs inkl. aller vorgenommenen Interventionen soll eine grafische Darstellung des Studiendesigns mit allen Untersuchungs-und Impfintervallen, der Beschreibung der Kohorten und zeitlichen Abläufe der einzelnen Studienabschnitte abgebildet sein. Einzelheiten über das untersuchte Impfschema (verabreichte Dosenzahl, Dosisstärke und Zeitpunkte der Dosengabe), die Größe der Kohorten, einschließlich der Angabe, wie viele Probanden das Prüfpräparat und wie viele eine Placebo-Behandlung erhalten, müssen ersichtlich sein.

Studienziele und Parameter:

Klare und eindeutige Definition der primären, sekundären und explorativen Endpunkte.

Sicherheitsevaluation

Das primäre Ziel der FiH Studie ist die initiale Risikoidentifizierung anhand der Evaluation der Verträglichkeit des Impfstoffs und die Risikominderung für die Probanden anhand der im Studienprotokoll erfassten Sicherheitsparameter:

- Systemic Adverse events due to vaccination
- Reaktogenität, Local tolerability
- Definition der solicited adverse events

Hierzu müssen geeignete Beobachtungszeiträume und Definitionen des Schweregrads definiert und die Erfassungsmethoden aufgezeigt werden. Bewertungskriterien zur Einstufung eines unerwünschten Ereignisses als „impfassoziiert" müssen festgelegt sein.

Innerhalb der Probanden-Kohorten müssen Sicherheitsregeln definiert werden, die festgelegen, in welchem Zeitraum wie viele Probanden zeitgleich innerhalb einer Kohorte geimpft werden dürfen. Bei FIH Studien soll initial – nach Maßgabe der FiH EMA GL - nur ein Proband geimpft werden („Sentinel"). Hier waren wir aber jüngst auch etwas flexibler unter Berücksichtigung der absehbaren individuellen Gefährdungslage. Der Hersteller muss nachvollziehbar begründen, wie lange dieser Proband nachbeobachtet werden muss, bevor der nächste Proband geimpft werden kann.

Sicherheitskriterien sind zu definieren, die zu einem Stopp der Impfung von Probanden in der klinischen Prüfung führen („stopping rules"). Diese Kriterien basieren auf einer fortlaufenden Bewertung der Reaktogenitäts-und Verträglichkeitsdaten. Es sollte die maximal tolerierbare Anzahl an Probanden festgelegt sein, bei denen unerwünschte lokale oder systemische Ereignisse auftreten dürfen, die mit der Verabreichung des Prüfpräparats in Zusammenhang stehen („adverse reactions").

Die initiale Sicherheitsüberprüfung erfolgt in gesunden Erwachsenen im Alter von 18-60 Jahren in der Phase I (bei COVID-19 auch Teil A genannt). Die Sicherheitsevaluation in „at risk" Personen, wie z. B. Älteren oder Vorerkrankten, erfolgt danach in Phase IIa Studien (bei COVID-19 auch Teil B genannt).

Immunogenitätsevaluation

In FiH meist als sekundärer bzw. explorativer Endpunkt.

Untersuchung relevanter Parameter der Impfstoff-induzierten Immunantwort:

- „Baseline" Titer
- Humorale Antikörperantwort, GMTs
    - Neutralisierend vs bindende AK (→ ADE-Risiko)
- Innate Parameter wie Zytokinprofil (→ ERD-Risiko)
- Serokonversion
- CMI, T-Zell-Antworten

Die untersuchten Parameter sollten beschrieben und auch die Probennahme-Zeitpunkte definiert werden.

Dosisfindung

Aus den im Rahmen der Sicherheits- und Immunogenitätsevaluation ermittelten Daten soll eine erste Definition der angemessenen Dosis und des geeigneten Impfschemas möglich sein, die dann in der Phase IIa an größeren Probandenzahlen weiter untersucht und ggfs bestätigt werden („Proof of concept"). Die Ergebnisse der ersten Untersuchung über die Dosierungen müssen je nach Studienentwurf ggf. in weiteren Phase 1 Studien erweitert werden.

Phase I und Phase IIa Studien können einzeln oder kombiniert beantragt werden. Werden beide Phasen kombiniert, muss festgelegt sein, nach welchen Regeln und Voraussetzungen („Amendment") der Übergang in die Phase IIa erfolgen darf.

Weitere Anforderungen:

Festlegung der Startdosis

Die Wahl der Startdosis muss nachvollziehbar begründet werden. Für die Festlegung müssen alle verfügbaren präklinischen Daten und - soweit vorhanden - klinische Daten mit vergleichbaren Impfstoffen („Plattformen") ausgewertet und herangezogen werden. Auch der Applikationsweg muss begründet und im Protokoll festgelegt sein.

Dosiseskalation zwischen verschiedenen Probandenkohorten

Die Entscheidungsfindung für das Voranschreiten in der Dosiseskalation muss transparent und nachvollziehbar begründet werden. Es müssen alle zu untersuchenden Dosen im Prüfplan definiert werden. Die verschiedenen Dosisstärken werden in sequentiellen Dosiskohorten getestet. Sicherheitsregeln für eine Dosiseskalation von der niedrigen zur höheren Kohorte von Probanden müssen im Studienprotokoll festgelegt sein. Die Maximaldosis muss im Studienprotokoll festgelegt werde. Diese darf nicht ohne Einreichung einer Begründung und einer Abänderung Prüfplans mittels Amendment überschritten werden.

Festlegung für die Nichtgabe der zweiten Dosis

Bei Mehrdosen Impfschemata müssen individuelle Kriterien definiert, die festlegen, in welchen Fällen die Verabreichung der 2. Dosis unterbleiben muss.

Überwachung und Kommunikation von unerwünschten Ereignissen/Reaktionen

Im Prüfplan muss die Art der Erfassung und die Definition unerwünschter Ereignisse und Reaktionen festgelegt sein. Die Erfassung muss zu den definierten Endpunkten der Studie passen. Üblicherweise werden zu erwartende impfassoziierte unerwünschte Reaktionen definiert, die in den ersten Tagen nach Impfung gesondert erfasst werden ("solicited adverse reactions").

Überwachung der klinischen Daten bei der Phase 1 Studie

Während der Durchführung der Phase 1 Studie sollten die verblindeten Daten fortlaufend von einem Komitee aus klinischen Experten überwacht werden. Die Zusammensetzung dieses Komittees muss im Prüfplan beschrieben sein. Die klinischen Experten müssen nicht zwangsläufig von außerhalb des Unternehmens kommen, aber optimalerweise nicht direkt mit der Studie befasst sein.

Gruppengröße

Die Probandenzahl in den FIM/Phase 1 Studien muss groß genug sein, um am Ende robuste Informationen zu den gewünschten Endpunkten zu erhalten. Generelle Zahlen zur empfohlenen Gruppengrößen gibt es nicht. Sie hängt vom Studiendesign ab. In der Phase 1 sind eher kleine Gruppengrößen von ca. 8-15 Probanden pro Impfgruppe üblich. Angaben zur Vorgehensweise bei der geplanten statistischen Auswertung der Studienergebnisse sind ebenfalls zu machen.

Ein-und Ausschlusskriterien

Ein-und Ausschlusskriterien für die Probanden müssen klar festgelegt sein. In der Regel werden für FIM Studien für prophylaktische Impfstoffe gesunde weibliche und männliche Probanden mit Altersbeschränkung gewählt. Die Probandeneigenschaften werden in den Folgephasen an die geplante Indikation angepasst und erweitert, z.B. auf Sonderpopulationen wie chronisch Kranke oder Immunsupprimierte, Kinder und ggf. Schwangere. In FIH Studien können Frauen im gebärfähigen Alter eingeschlossen werden, es müssen aber im Prüfplan akzeptable Empfängnisverhütende Methoden definiert ein.

PRE-NON-CLINICAL REQUIREMENTS FOR NOVEL COVID-19 VACCINES

➢ Core-requirements for platform technologies to enter into first in human clinical evaluation (here: phase I/IIa)

Crucial platform technology Considerations:

Recognition as member of established platform technology!!?? …based on:

- Nature / quality aspects of vaccine
- Regimen applied: doses (levels, numbers and schedule), route
- Mode of action, indication
- …

Crucial requirement: Comprehensive and regulations-compliant (see Annex below) pre/non-clinical evaluation data package available for other platform members!!

⇨ Requested COVID-19 specific data:

Primary Pharmacodynamics

- Basic Characterization of COVID-19-specific immune response acc. to the clinically intended schedule
  - antibody response: neutralizing and binding antibodies
  - other immune effectors, if relevant for vaccine performance

➢ For platform technologies to enter larger phase II clinical trials (phase IIb and beyond)

⇨ ADE / ERD risk:

Experimental data from relevant / qualified animal model to evaluate the specific risk for

- **ADE: Antibody dependent enhancement of disease**
- **ERD: Enhanced respiratory diseases**

due to vaccination.

Open issues / Problems:

- **animal model are currently under development / under evaluation**
- **relevant experimental read-outs to reliably conclude on the risk to be identified**
  - **disease symptoms**
  - **histological parameters**
  - **inflammatory indicators**

- **immunological effectors (antibodies, cytokines, Th1 vs Th2, T-cell characterization,…)**
- **…**

Regulatory requirements for animal data to evaluate/exclude the risk of ADE / ERD might evolve along with the progress made in identifying and developing suitable animal models. From a regulatory point of view it appears reasonable to develop flexible approaches in order not to delay the broader clinical evaluation of promising vaccine candidates due to the current lack of qualified and approved animal models.

⇨ GLP repeat dose toxicity study

Initially, it was agreed (ICMRA) that COVID-19-specific rep-dose-tox study shall be conducted in parallel with phase I/IIa clinical studies and would be a requirement to enter into phase IIb.

However, this requirements may be handled more flexible owing to the

- Amount of data that might be available for similar vaccines from the same platform only differing in the expressed heterologous viral gene – that is not reasonably expected to impact on the existing database. Hence, COVID-19 vaccines for which there is a very broad and comprehensive rep-tox-data package from very similar vaccines could be excluded from the requirement for a specific rep-dose-tox study ("case by case")
- Clinical data already collected on vaccine safety in several hundreds of humans during the phase I/IIa studies.

Therefore, the requirement for a COVID-19 vaccine specific rep-dose-tox study may be confined to

- **Platform technologies for which only limited data is available**
- **cases where markedly different vaccination doses and schedules or different routes of administrations are applied as compared to similar platforms vaccines.**
- **such cases where specific safety signals have been detected that require further specific non-clinical evaluation.**

Regulatory discussion of this topic is ongoing.

Annex: Regular pre/non-clinical requirements for novel vaccines:

▪ PHARMACOLOGY

- **Primary Pharmacodynamics**
  - Full Characterization of immune response
  - Mode of action / proof of concept
  - Challenge and Protection
- **Secondary Pharmacodynamics / Safety Pharmacology**

  Detection of undesirable pharmacological effects on vital functions, in particular CNS, CVS, resp. system, renal functions
- Pharmacodynamic Drug Interactions, if applicable

▪ PHARMACOKINETICS

Only for certain vaccines with novel components such as adjuvants, vector backbones or novel routes of administration...

- Absorption
- **Distribution**
  - **Biodistribution**
    e. g. for Replication-competent vectors or live-attenuated viruses
- Metabolism
- Excretion
- Pharmacokinetic Drug Interactions
- Other Pharmacokinetic Studies

▪ TOXICOLOGY

- **Single-Dose Toxicity**
- **Repeat-Dose Toxicity**
- **Genotoxicity**

  Only for certain vaccines, such as DNA vaccines or novel adjuvant components
- **Carcinogenicity**

  Only for certain vaccines, such as DNA vaccines or novel adjuvant components

- **Reproductive and Developmental Toxicity**

  Only if target indication for pregnant women or women of childbearing potential

- **Local Tolerance**

- Other Toxicity Studies

[redacted]

Betreff: 4. Sitzung Externer Krisenstab
Ort: Webex

Beginn: Mi 19.08.2020 09:30
Ende: Mi 19.08.2020 11:00

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Besprechungsorganisation

Organisation: [redacted]
Erforderliche Teilnehmer: Cichutek, Klaus; Vieths, Stefan; [redacted]

Optionale Teilnehmer: Pr

Hallo,

die für Freitag geplante Sitzung des externen Krisenstabs muss wegen eines Terminkonflikts auf den 19.08.2020 verschoben werden.

Viele Grüße
[redacted]

Geplante Agenda: Abarbeitung der offenen Arbeitsaufträge aus der Sitzung des Krisenstabs am 08.06.2020:

Erarbeitung eines Konzepts zur Vorbereitung auf die beschriebene Situation		
Aufgaben	**Zuständige**	**Termin**
Beschreibung der beiden möglichen Verfahren gem. MedBVSV für eine Impfstoffbeschaffung/das Inverkehrbringen von Impfstoffen gegen COVID-19: 1) Bundesunmittelbare Beschaffung, 2) Ausnahmegewährungen durch PEI Weiterhin sollten die jeweiligen Auswirkungen auf die Postmarketing-Überwachung, insbes. die Pharmakovigilanz, dargestellt werden	[redacted]	erledigt
Zusammenstellung der essentiellen Anforderungen an einen COVID19-Impfstoff im Bereich Qualität, Nicht-Klinik und Klinik im Hinblick auf ein Notfall Szenario	[redacted]	KW 31
Entwicklung drei möglicher Szenarien, in denen ein Impfstoffeinsatz außerhalb der Zulassung möglich sein könnte: 1) Situation wie aktuell mit kursierendem Virus und durch Schutzmaßnahmen relativ wenigen Übertragungen in Deutschland, aber Infektionsherden und starker Verbreitung im Ausland 2) Notfall-Szenario mit hoher Infektionsrate und vielen schwerwiegenden Erkrankungsfällen in Deutschland 3) Szenario mit lokal starkem Ausbruchsgeschehen oder akuter Notwendigkeit des Impfstoff-Einsatzes in bestimmten Bevölkerungsgruppen	[redacted]	KW 31
Entwicklung einer Entscheidungsmatrix, welche klinischen Kriterien unter welchen Bedingungen anzuwenden sind.	[redacted]	KW 31

DEN TEXT NACH DIESER ZEILE NICHT LÖSCHEN ODER ÄNDERN

[redacted] hat dieses WebEx-Meeting angesetzt.

4. Sitzung Externer Krisenstab
Gastgeber: [redacted]

Treten Sie dem WebEx-Meeting bei oder starten Sie das Meeting zum geplanten Zeitpunkt über folgenden Link:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=17f622a12a2039f488c5cd6fa1c27650

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer: 995 298 677
Meeting-Passwort: (Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
995 298 677

Gastgeber, benötigen Sie Ihren Zugangscode oder Ihre Kennnummer? Gehen Sie auf die Seite "Meeting-Informationen":
https://onlinemeeting.pei.de/orion/meeting/meetingInfo?MTID=4d38b587321835fb887e47da7832a15b

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?
https://www.pei.de/DE/service-navi/impressum/impressum-node.html

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Beschleunigte COVID-19 Impfstoffbereitstellung		
8.19.2020	09:30 – 11:00 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [redacted]	

1) Beschreibung der beiden möglichen Verfahren gem. MedBVSV für eine Impfstoffbeschaffung/das Inverkehrbringen von Impfstoffen gegen COVID-19:
1) Bundesunmittelbare Beschaffung,
2) Ausnahmegewährungen durch PEI
Weiterhin sollten die jeweiligen Auswirkungen auf die Postmarketing-Überwachung, insbes. die Pharmakovigilanz, dargestellt werden:

[redacted]

Anlage: 200819_Verfahrensalternativen_MedBVSV.docx

Das vorliegende Dokument dient dazu, die aus dem MedBVSV resultierenden Alternativen Bund-Beschaffung und PEI-Ausnahmeerlaubnis erläuternd zu skizzieren.

1. Bundesunmittelbare Beschaffung
   - Die VO lässt in Teilen Interpretationsspielraum zu und hat Lücken.
   - Bei nicht in DE zugelassenen Arzneimitteln muss das PEI vom Hersteller Unterlagen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erhalten.
   - Das PEI bewertet daraufhin und das BMG muss diese Bewertung bei der Entscheidung zur Beschaffung einbeziehen. Diese Pflicht, die Bewertung des PEI miteinzubeziehen, ist neu, im ursprünglichen Entwurf war das so nicht enthalten.
   - Es ist außerdem möglich, dass der Bund bereits zugelassene Arzneimittel beschafft und in Verkehr bringt.
2. Ausnahmeregelungen durch PEI
   - In diesem Fall erfolgen Beschaffung und Inverkehrbringen nicht durch das BMG, sondern über den regulären Weg.
   - Hier kann das PEI sowohl „abgespeckte" Zulassungen vornehmen und Ausnahmegenehmigungen erteilen als auch das Inverkehrbringen von nicht zugelassenen Produkten gewähren, dabei kann von einigen Vorschriften abgewichen werden (z.B. Kennzeichnung, Prüfrichtlinien). Das PEI kann bestimmen, was der Antragssteller zur Freigabe einreichen muss.
   - Ausnahmen bei der Chargenfreigabepflicht sind möglich, sowohl bei nichtzugelassenen als auch bei zugelassenen Arzneimitteln.
   - Die Vornahme einer Nutzen-Risikobewertung durch das PEI ist bei den oben aufgeführten Sonderregelungen immer erforderlich.
   - **Die Entscheidung des PEI unterliegt nicht dem Zustimmungserfordernis des BMG.** Allerdings geht S4 von der Notwendigkeit bzw. Sinnhaftigkeit einer anderweitigen Abstimmung mit BMG aus und hinterfragt, warum die Befugnisse des PEI so weitreichend gestaltet wurden. Dies war im ursprünglichen Referentenentwurf nicht in dem Umfang enthalten.
   - Es stellt sich die Frage, wie man eine „abgespeckte" Zulassung verwaltungsrechtlich handhaben soll. S4 sieht dies als eine Art Ausnahmegenehmigung an, bei der Auflagen und Bedingungen möglich sind. Bei einer Genehmigung mit Auflagen kann der PU bereits aktiv werden und muss Unterlagen lediglich nachreichen; bei Genehmigung unter Bedingungen kann die Zulassung erst nach Erfüllung der Bedingung(en) erfolgen. Angesichts der pandemischen Lage sind nach derzeitiger Sicht Zulassungen/Ausnahmegenehmigungen unter Auflagen eher wahrscheinlich. Eine abgespeckte Zulassung darf das PEI in so einem Fall für DE erteilen. Die vorliegende Verordnung kann reguläre Verordnungen im Risikofall außer Kraft setzen.

3. Pharmakovigilanz
   - Für diesen Bereich macht das Gesetz noch keine Vorgaben, weder für das Szenario der Beschaffung durch den Bund, noch für die Ausnahmegewährungen seitens PEI.
   - Für den Fall, dass der Bund zentral beschafft, fehlen zudem entsprechende Regelungen zu Pharmakovigilanzmeldungen. Der Bund wäre in diesem Fall der Inverkehrbringer und somit sollte es Aufgabe des Bundes sein, entsprechende Regelungen für die/Verträge mit den Herstellern zu erstellen. Wahrscheinlich gelten auch in diesem Fall die regulären Regelungen zur Pharmakovigilanz. Wenn jedoch der PU keine Zulassung in DE plant (sei es im Zusammenspiel mit Beschaffung-Bund oder mit Ausnahmegenehmigung PEI), müsste man diesen nach Einschätzung von S4 aufgrund des Inverkehrbringens des Arzneimittels dennoch zwangsläufig als Inverkehrbringer (oder gar PU) definieren, damit dieser den geltenden Pharmakovigilanzverpflichtungen unterliegt. Das BMG müsste in dem Fall klären, wie das weitere Vorgehen ist und z.B. einen Vertrag mit dem Hersteller zur Meldepflicht von Nebenwirkungen (an das PEI) entwerfen. Es gab bereits einen ähnlichen Fall, bei dem [redacted] mit dem BMG einen entsprechenden Vertrag abgeschlossen hat, wobei der Impfstoff von [redacted] jedoch auch in DE zugelassen war. §3 MedBVSV betrifft nicht nur nicht zugelassene Arzneimittel, sondern auch zugelassene. Im Übrigen wird der High-Dose Influenza Impfstoff diese Saison ohne gültige Zulassung durch den Bund zentral beschafft.

4. Diskussionspunkte und offene Fragen
   - Es ist nicht erkennbar, in welchen Fällen eine Chargenprüfung erforderlich ist und wann nicht. Laut der Einschätzung von S4 ist eine Chargenprüfung ist im Fall der Beschaffung durch den Bund nie erforderlich. Bei nicht in DE zugelassenen Arzneimitteln muss jedoch zumindest eine Begutachtung durch das PEI erfolgen. Zusätzlich müsste das BMG Verträge mit den Herstellern aufsetzen.
   - Es sollte mit dem BMG nochmals abgestimmt werden, ob die Freistellung von der Chargenprüfungspflicht wirklich für alle zentral beschafften Arzneimittel (unabhängig davon, ob dieses in DE zugelassen ist oder nicht) gelten soll.
   - Zusätzlich muss mit dem BMG abgestimmt werden, in welchen Fällen das PEI eine Begutachtung (statt Chargenprüfung) vornehmen soll. Zum Beispiel könnte das PEI bei dem Land, in dem das Arzneimittel zugelassen ist und in dem eine Chargenprüfung erfolgt ist, die entsprechenden Unterlagen anfordern und diese an BMG und die Länder weiterleiten.
   - [redacted] Seiner Ansicht nach müsste das PEI auch bei einem in anderen Ländern zugelassenen Impfstoff eine nationale Chargenprüfung vornehmen, formal gesehen. Oder gibt es für solche Fälle anderweitige Vorgaben zu einem anders gearteten Bescheid?
     - [redacted] dies ist in §3 nicht explizit vorgesehen. Man könnte jedoch ähnlich wie bei einem EU-Zertifikat verfahren. Dieses besagt, dass die Charge den im anderen Land zugelassenen Modellen entspricht.
     - [redacted] Bei der Testung von COVID-19-Impfstoffen wären Tests analog EDQM-Vorgaben vorzunehmen und dann ein EU-Zertifikat erstellen. Dies ist aber eher eine Frage des Arbeitsaufwands, nicht der rechtlichen Auslegung.
     - [redacted] Der wahrscheinlichste Fall bei COVID-19 ist wohl, dass es eine zentrale Zulassung für einen Impfstoff mit EU-Zertifikat gibt und der Bund diesen zentral beschafft. Wenn beispielsweise FR eine Chargenprüfung durchführt, muss DE dies nicht machen.
     - [redacted] bei EU-Zertifikatsanträgen ist das nicht im AMG geregelt, sondern über OMCL-Festlegungen/-Richtlinien.
   - Die offenen Fragestellungen zur Pharmakovigilanz (s.o.) müssen mit dem BMG abgestimmt werden.
   - **Cichutek**: Wie erfolgt die Rückerstattung?
     - [redacted] dies ist in §4 nicht spezifisch geregelt, es müsste über das reguläre Erstattungssystem erfolgen. STIKO empfiehlt Impfstoffe, die Kassen bezahlen diese.
     - [redacted] Die Kassen können aber auch einen nicht von der STIKO empfohlenen Impfstoff freiwillig bezahlen. Insgesamt wird bei COVID-19 aber wahrscheinlich der reguläre Weg gewählt.

2) Zusammenstellung der essentiellen Anforderungen an einen COVID19-Impfstoff im Bereich Qualität, Nicht-Klinik und Klinik im Hinblick auf ein Notfall Szenario

[redacted]

Dieser TOP fällt inhaltlich zusammen mit TOP 3 und wird entsprechend unter TOP 3 weiter behandelt.

3) Entwicklung drei möglicher Szenarien, in denen ein Impfstoffeinsatz außerhalb der Zulassung möglich sein könnte:

1. **Situation wie aktuell mit kursierendem Virus und durch Schutzmaßnahmen relativ wenigen Übertragungen in Deutschland, aber Infektionsherden und starker Verbreitung im Ausland**
2. **Notfall-Szenario mit hoher Infektionsrate und vielen schwerwiegenden Erkrankungsfällen in Deutschland**
3. **Szenario mit lokal starkem Ausbruchsgeschehen oder akuter Notwendigkeit des Impfstoff-Einsatzes in bestimmten Bevölkerungsgruppen**

[redacted]

Anlage: 200819_Szenarien_Externer_Krisenstab.pptx

[redacted]

- Die vorgestellte Präsentation ist als Diskussionsgrundlage zu verstehen und soll hier diskutiert sowie um die Einschätzung der anderen Teilnehmer ergänzt werden. Die folgenden 3 Szenarien wurden vom externen Krisenstab vorgegeben.
- Szenario 1): kursierendes Virus, relativ wenige Erkrankungen und Infektionsherde in DE, moderate bis starke Ausbreitung im Ausland (entspricht aktuellem IST-Zustand) (siehe Folien 2-12 in der beigefügten Präsentation)
    - Prinzipiell Anwendung nur von regulär zugelassenen Impfstoffen.
    - Qualitätsanforderungen: rot markierte Texte auf Folien 3-4 sind Punkte, bei denen Flexibilität/mögliche Abstriche möglich sind; z.B.: Robuste Herstellung muss nicht bereits zum Zeitpunkt der Zulassung abgeschlossen sein; generell Einzelfallentscheidungen möglich. Potency Assay weiterhin wünschenswert, aber ggf. kann auf andere Methoden verzichtet werden.
    - Raw materials and substances: Sollte die pandemische Lage sich zuspitzen und es schnell gehen müssen, ist hier ein kritischer Punkt zu erwarten.
    - Bei der Qualität kann man sich darauf beschränken, nur die wichtigsten Entwicklungsstufen zu betrachten. Unerlässlich ist jedoch auch hier die Absence of extraneous agents, Stabilität ebenfalls. Die Lebensdauer ist noch zu definieren (aktuell in Arbeit).
    - Präklinische Anforderungen: GLP repeat dose tox können in frühen klinischen Phasen gemacht werden, sollten aber zumindest in späteren Phasen abgeschlossen sein. ADE/ERD Risiken: bislang liegen keine ausreichenden Erkenntnisse aus Tiermodellen vor. Der Fokus liegt aktuell auf der Immunantwort; je mehr neutralisierende Antikörper entstehen, als desto geringer wird das Risiko für ADE/ERD angesehen. Derzeit wird noch geprüft, ob development/reprod. Tox-Studien benötigt werden. Wenn ja, sollten diese noch vor Beginn der Phase-III-Studien gemacht werden.
    - Klinische Anforderungen: Bei der Efficacy ist besonders die ausreichende Immunogenicity/protection wichtig. Efficacy soll in Phase III-Studien untersucht werden und erfordert sehr viele Probanden (bis zu 30.000). Die EU bevorzugt Bestimmung der Efficacy als Methode, bisher keine „Animal Rule" vorgesehen.
- Szenario 2): Worst-Case-Szenario – hohe Infektionsrate, viele schwerwiegende Erkrankungen. (siehe Folien 13-15 in der Anlage)
    - Annahme: nur Einsatz bereits bekannter/in klin. Studien untersuchter Impfstoffkandidaten, keine gänzlich neuartigen Impfstoffe
    - Dieses Szenario ist als Diskussionsgrundlage gedacht
        - [redacted]ein wichtiges Kriterium wäre die Überforderung des medizinischen Versorgungssystems (keine Kapazitäten im Krankenhaus)
        - **Cichutek**: Man könnte von Überforderung sprechen, wenn nicht genug Intensivbetten mit Beatmungsgeräten verfügbar sind.
        - [redacted]Man sollte auch die Verfügbarkeit effektiver Therapien berücksichtigen. Die Situation wäre weniger kritisch, wenn COVID-19 effektiv behandelbar ist.

        - [redacted] grundlegende Annahme des Szenarios war, dass die dem PEI bereits bekannten Arzneimittel zum Einsatz kommen sollen.
    - Qualitätsanforderungen: Vorschlag, nicht alle Regularien so nachzuverfolgen wie in Szenario 1. Man sollte weniger den Prozess betrachten, sondern der Hersteller sollte zumindest ein Minimalset an Daten, das den Herstellungsprozess sehr gut beschreibt, liefern. Verwendung qualifizierter Test-Methoden wie für Clinical Trial Material. Stabilitätsstudien könnte man auch erst während der Anwendung durchführen.
    - Präklinik / Klinik: zusätzlich zu den bereits durchgeführten Studien vor und während der klinischen Erprobung sind keine weiteren Studiendaten erforderlich.

- Szenario 3): Lokales Ausbruchsgeschehen, lokal hohe Infektionsrate, bestimmte Bevölkerungsgruppen betroffen
    - Annahme: nur Einsatz bereits bekannter/in klin. Studien untersuchter Impfstoffkandidaten, keine gänzlich neuartigen Impfstoffe
    - Qualitätsanforderungen (siehe Folie 17): Punkte, die sich in diesem Szenario von Szenario 2 unterscheiden, sind in roter Schrift dargestellt. Es sind einige Kriterien mehr erforderlich als bei Szenario 2, z.B. ggf. Upscaling Herstellungsprozess, Testung wichtiger DS- und DP-Parameter sowie von wichtigen Prozess-Parametern (KPI). Das Vorliegen eines validierten Potency-Tests ist sehr wichtig. Kein Verzicht auf Comparability Testing (könnte aber auch parallel zur Anwendung des Impfstoffs erfolgen). Stabilitätsdaten auf Basis des CTM erforderlich, ebenso weitere Stabilitätsstudien.
    - Präklinische Anforderungen: Laufende Präklinik ist abzuschließen. Toxicity (DaRT-Studien) sollte je nach bevorzugt zu impfender Bevölkerungsgruppe untersucht werden. Bei Verfügbarkeit von Tiermodellen sollten auch Daten zu ERD/ADE gefordert werden. Challengestudien zur Untersuchung von Schutzwirkung erforderlich.
    - [redacted] Sind Challengestudien noch erforderlich, wenn man ohnehin schon bestimmte Bevölkerungsgruppen impft? Könnte man das dann nicht in diesem Rahmen untersuchen? Braucht man überhaupt die Tierdaten?
    - [redacted] Vielleicht wäre es sinnvoll, dies als Erweiterung bei Phase III zu integrieren.
    - [redacted] Man sollte bei Szenario 3 dieselben Kriterien befolgen wie bei Szenario 1. Solange das Gesundheitssystem nicht überfordert ist, warum sollte man Abstriche machen?
    - [redacted] Es ist die Frage, ob man wirklich solange warten will, bis das System an seiner Grenze ist. Man könnte bei diesem Szenario gezielt an die Ausbruchsherde gehen.
    - [redacted] Wenn bei einem Ausbruchsherd z.B. 2 Impfungen in einem Abstand von vier Wochen durchgeführt werden, ist das uneffektiv, da in der Zwischenzeit viele weitere Infektionen erfolgen können. Bei einer in Deutschland derart geringen Mortalitätsrate empfiehlt es sich ihrer Ansicht nach nicht, mit einem wenig geprüften Impfstoff zu arbeiten, solange nicht das Worst-Case-Szenario besteht. Hier wären vielleicht eher die schon bekannten epidemiologischen Schutzmaßnahmen adäquater.
    - **Cichutek**: Das Szenario beruht wahrscheinlich auf den Erfahrungen mit dem VSV-Ebolaimpfstoff, wo auch nach einer Infektion eine Impfung eine Schutzwirkung hervorrufen kann. Solche Impfstoffe haben wir derzeit für COVID-19 nicht.
    - [redacted] Ebola hat eine höhere Mortalität als COVID-19. Man sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Auge behalten.
    - [redacted] Bisher ist wenig darüber bekannt, wie stark eine therapeutische Wirkung der COVID-19-Impfstoffe (bei Verabreichung post-Infektion) ist. Die Folien sind nur Diskussionsgrundlage.
    - **Cichutek**: Wir planen auch für die nächsten pandemischen Lagen, die kommen könnten. Man sollte bei den Szenarien noch eine Abhängigkeit von der Mortalität und der Impfstoffwirkung bei lokalen Ausbrüchen setzen.
    - [redacted] Szenario 3 fügt sich je nach epidemiologischer Situation und Schwere der Erkrankung eher zu den Maßnahmen von Szenario 1 oder 2 ein.
    - [redacted] Szenario 3 könnte eine Situation sein, bei der man im Rahmen einer Phase III-Studie ganz gezielt einschreitet.
    - [redacted] Problem ist, dass man Phase II randomisieren muss. Dies kann aus ethischen Gründen relativ schlecht. Lokale Ausbruchsgeschehen haben zusätzlich keinen hohen Evidenzgrad, da hier zu viele verschiedene, nicht kontrollierbare Einflussfaktoren bestehen. Eigentlich müsste man eine zusätzliche Studie in kontrolliertem Setting fordern.
    - [redacted] Wären historische Kontrollstudien sinnvoll? Kontrolle anhand früherer Ausbruchsgeschehen.

- [redacted] Nein, dies ist sehr aufwändig und die Evidenz ist nicht so hoch. Das alles sind aber Details, es geht nur darum zu verstehen, dass solche Studien in kontrolliertem Setting durchgeführt werden müssen und dies nicht post-Marketing geschehen kann.
- [redacted] einige dieser Punkte sind bereits in den klinischen Anforderungen (Folie 19) angesprochen. Für die meisten der Impfstoffkandidaten erlaubt die verfügbare klinische Datenlage den Einsatz in Erwachsenen und Älteren; für bestimmte Bevölkerungsgruppen (Kinder, Schwangere) sollte eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen. Der Einsatz des Impfstoffes sollte nur unter kontinuierlichem Safety-Monitoring erfolgen und es sollte versucht werden, serologische Daten während der Impfstoffanwendung zu generieren.
- [redacted] generell wollten wir versuchen, nicht nur die 2 Extremszenarien darzustellen, sondern auch das Mischformat. Dieses Szenario 3 ist, wie auch die Diskussion zeigt, das komplexeste Szenario.
- **Cichutek**: Sind bei Phase III-Wirksamkeitsprüfungen ERD-Risiken zu erfassen, und wenn ja, auf welche Weise? Sollten wir uns damit auch beschäftigen?
  - [redacted] Das ist sinnvoll.
  - [redacted] Epidemiologisch/klinisch ist es einfacher, im Labor dagegen ist es schwer festzustellen.
- **Cichutek**: Was sind die klinischen Endpunkte derzeit?
  - [redacted] Es wird die Definition der WHO genutzt (Fieber, Husten, Rauer Hals etc.).
  - [redacted] ja, diese Kriterien sind auch international anerkannt. Genaue Definition siehe Anlage 3.

4) Beschlüsse

Alle

Erarbeitung eines Konzepts zur Vorbereitung auf die beschriebene Situation

Aufgaben	Zuständige Person	Termin
MedBVSV: Erstellung eines Berichts an BMG mit Darstellung des PEI-Verständnisses zur Auslegung der MedBVSV und mit Hinweisen auf noch von BMG klarzustellende (bzw. festzulegende) Punkte (z.B. Vorgehensweise Pharmakovigilanzmeldungen bei zentraler Beschaffung durch Bund: wie wird Hersteller verpflichtet, ans PEI zu melden? In welchen Fällen muss eine Chargenprüfung durch das PEI erfolgen?)	[redacted]	15.09.20
Präsentation Szenarien: Aufgebrachte Diskussionsaspekte in die Szenarien mitaufnehmen und eine entsprechend überarbeitete, abgespeckte Version für die nächste Besprechung des externen Krisenstabs vorbereiten. Die bestehende Präsentation wird vorab in die Runde geschickt mit der Bitte an alle, diese vorab zu kommentieren. Darauf basierend wird eine überarbeitete Version erstellt	Kommentierung: Alle Überarbeitung: [redacted]	04.09.20
Entwicklung einer Entscheidungsmatrix, welche klinischen Kriterien unter welchen Bedingungen anzuwenden sind.	[redacted]	11.09.20

Nächste Besprechung des externen Krisenstabs: 04.09.2020, 13:00-14:30 Uhr

Themen:

- ERD-Risiken [redacted]
- Überarbeitetes Konzept Krisenszenarien [redacted]
- Vorschlag von regulatorischen Bedingungen, die bei Anwendung der MedBVSV i.V.m. Artikel 5 Absatz der EU-Richtlinie 2001/83 erfüllt werden müssen. [redacted]

Die für eine Impfstoffbeschaffung/das Inverkehrbringen maßgeblichen Verfahren Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVSV)

I. Bundesunmittelbare Beschaffung

§ 2 MedBVSV ermächtigt das BMG dazu, u.a. Impfstoffen zentral gesteuert zu beschaffen, zu lagern, herzustellen und in den Verkehr bringen. Für die Beschaffung kann es sich auch anderer Stellen bedienen wie z.B. der Beschaffungsstelle des Bundes. Diese Regelung findet ihre Grundlage im Rahmengesetz des neuen § 5 Abs. 2 Nr. 4c IFSG.

Für Arzneimittel, die vom BMG beschafft und abgegeben werden, gelten zahlreiche Ausnahmen von arzneimittelrechtlichen Vorschriften/Rechtspflichten.

Dazu gehören:

- Haltbarkeit,
- Kennzeichnung, Packungsbeilage und Fachinformation,
- Zulassungspflicht,
- Pflicht zur staatlichen Chargenprüfung,
- Apothekenpflicht und Vertriebswege (Vertrieb aber auch über den Großhandel möglich),
- Einfuhr bei Beschaffung aus dem Ausland und Ausfuhr,
- Versicherungspflicht/keine Deckungsvorsorge
- Haftung (Ausnahme von der Gefährdungshaftung des § 84 AMG, Haftung von PU, Herstellern und Ärzten grds. nur bei Vorsatz und grober Fahrlässigkeit).

Bei nicht zugelassenen Impfstoffen übergibt der Hersteller dem PEI Unterlagen, die die nach § 22 AMG für eine Zulassung erforderlichen Angaben zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit enthalten, die das PEI bewertet (diese Regelung ist nun nahezu inhaltsidentisch mit § 2 Abs. 2 der AMG-ZivilschutzausnahmeVO, in deren Anwendung das PEI ja schon entsprechende Untersuchungen durchgeführt hat). Das Ergebnis teilt das PEI unverzüglich dem BMG/der Beschaffungsstelle mit. Das BMG **muss** die Bewertung in dessen Entscheidung über die Beschaffung und das Inverkehrbringen einbeziehen. Die Abgabe des Impfstoffs ist nur zulässig, wenn das PEI festgestellt hat, dass die Qualität gewährleistet ist und das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist.

Gegenüber dem Referentenentwurf der MedBVSV sind bei Bewertungen durch die BOB „Abstriche aus wissenschaftlicher Sicht“ nicht mehr vorgesehen. Ausnahmen von den Vorschriften zur Herstellung für bundesunmittelbar beschaffte Produkte können nicht mehr durch das BMG getroffen werden. Die die Herstellung betreffenden Einzelfallausnahmen zur Sachkenntnis der QP und zu Begrenzungen der HE bzgl. bestimmter Betriebsstätten und Arzneimittel können nach § 4 Abs. 3 nur die zuständigen Landesbehörden in Abstimmung mit dem PEI treffen.

II. Ausnahmegewährungen durch PEI

Nach der letztlich verabschiedeten Fassung der MedBVSV hat das PEI umfangreiche Anordnungs- und Ausnahmegestattungsbefugnisse erhalten.

Neben der Möglichkeit der Gestattung des Inverkehrbringens nicht AMG-konform-konfektionierter Arzneimittel und solcher, deren MHD abgelaufen ist, ist die hier die weitest gehende PEI-Befugnis zu nennen generell Ausnahmen von der Zulassungspflicht nach § 21 Abs. 1 AMG (also auch bei AM, die dem zentralisierten Verfahren unterliegen) zu gestatten. Diese ist in § 4 Abs. 5 MedBVSV geregelt.

Weiterhin können hinsichtlich der Zulassungsunterlagen nach § 22 AMG und der Sachverständigengutachten, bei der Entscheidung über die Zulassung nach § 25 AMG, bzgl. der Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien (Anhang der Richtlinie 2001/83/EG) und hinsichtlich der staatlichen Chargenfreigabe Ausnahmen durch das PEI zugelassen werden.

Alle diese Ausnahmen knüpfen jedoch an die Voraussetzung, dass die Zulassung der Ausnahme nach Vornahme einer Nutzen-Risiko-Bewertung zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit einem Arzneimittel/einem Impfstoff erforderlich ist. Nach dem gesetzgeberischen Willen ist also die Vornahme einer Abwägung der betroffenen Rechtsgüter Voraussetzung für die Ausnahmen von den arzneimittelrechtlichen Regelungen. Hier kann auch die Fallzahllage/die aktuelle Coronasituation von Bedeutung sein.

Bei diesen Entscheidungen ist das PEI – jedenfalls nach der gesetzlichen Regelung – nicht an eine Zustimmung des BMG gebunden. Dies erstaunt, denn bei der Gestattung von Einzelfallausnahmen zu Härtefallprogrammen i.S.d. § 21 Abs. 6 AMG und der AMHV, bei Fristausnahmen bei der Genehmigung klinischer Prüfungen und den TFG-Spenderauswahl- und Rückstellkriterien ist jeweils das Zustimmungserfordernis des BMG ausdrücklich normiert.

Die amtliche Begründung der MedBVSV basiert auf dem Referentenentwurf, der die o.g. weitreichenden Befugnisse noch nicht enthielt, vielmehr nur die Abweichung von einzelnen Vorschriften über die Zulassung und staatliche Chargenprüfung vorsah. Aus diesem Grund haben wir weder genaue Kenntnis bzgl. der Änderungserwägungen noch Informationen, in welcher Ausgestaltung nun die Ausnahmen umzusetzen sind. Im „Ereignisfall“ macht hier sicher eine Abstimmung mit dem BMG Sinn.

Verwaltungsrechtlich dürfte es so sein, dass eine „Verkehrserlaubnis“ für einen nicht zugelassenen Impfstoff ein Bescheid in Form einer Ausnahmegenehmigung ist. Diese könnte, ebenso wie ein Bescheid über eine „abgespeckte“ Zulassung (also eine Zulassung nach § 25 Abs. 1 AMG i.V.m. § 4 Abs. 5 MedBVSV), mit Auflagen verbunden werden. Damit könnten die Firmen z.B. zur Vorlage weiterer Daten verpflichtet werden.

III. Pharmakovigilanz:

Die MedBVSV trifft weder für den Fall I noch für den Fall II Ausnahmen von arzneimittelrechtlichen Pharmakovigilanzvorschriften.

Bezüglich einer ggf. Direktbeschaffung durch das BMG sollte dieses die Fragen zur Pharmakovigilanz klären.

Für den Fall einer „abgespeckten“ Zulassung durch das PEI, greift m.E. die Regelung des § 63c Abs. 4 Satz 2 AMG, nach der die Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen

von Nebenwirkungen von Impfstoffen entsprechend für „den Antragsteller vor Erteilung der Zulassung“ gilt. Dies ist auf eine „Ausnahmezulassung“ i.S.d. § 4 Abs. 5 der MedBVSV übertragbar.

Schwieriger wird es bei einer Ausnahmegenehmigung, bei der der Hersteller/die Firma nicht beabsichtigt, eine Zulassung, die auch in Deutschland gelten soll, zu beantragen. Jedoch würde er ja auch in diesem Fall im Geltungsbereich des AMG Arzneimittel in den Verkehr bringen.

Fraglich ist, ob er dadurch auch pharmazeutischer Unternehmer ist. Nach § 4 Abs. 18 AMG ist pharmazeutischer Unternehmer bei zulassungspflichtigen AM der Zulassungsinhaber, aber auch, wer sonst unter seinem Namen in den Verkehr bringt. Die subjektive Bereitschaft zur Übernahme der mit Arzneimitteln verbundenen Risiken oder Verantwortungen ist für die rechtliche Zuordnung in diesem Zusammenhang unerheblich.

§ 63c Abs. 4 Satz 1 AMG normiert die Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen auch für einen pharmazeutischen Unternehmer, der nicht Inhaber der Zulassung ist. Auch muss er einen Stufenplanbeauftragten in einem EU-Mitgliedstaat vorhalten - § 63a AMG. Zwar sind diese rechtlichen Konstrukte eher für Mitvertriebsmodelle geschaffen worden, passen vom Wortlaut her aber auch auf den vorliegenden Sachverhalt.

Im Ereignisfall könnte man diese Auffassung aber auch mit dem BMG abstimmen.

Regulatorische Anforderungen an COVID-19 Impfstoffe in unterschiedlichen Bedrohungsszenarien

Präsentation als Grundlage zur Diskussion im Externen Krisenstab des PEI

[redacted]

Szenario 1) wie aktuelle Situation:

- Kursierendes Virus
- Relative wenige Übertragungen/Erkrankungen in DE
- Infektionsherde in DE
- Moderate bis starke Verbreitung im Ausland

⇨ Dies entspricht dem Ist-Zustand und somit der aktuellen regulatorischen Anforderungssituation

⇨ **Eine Anwendung eines nicht zugelassenen Impfstoffs sollte in diesem Szenario nicht erfolgen!!**

➢ **Qualitätsanforderungen**

Quality Requirements For COVID-19 vaccines:

- **Manufacturing process implementation**: rationale, design and comprehensive description
- **Consistent and robust manufacturing**: certain flexibility in validation of process and analytical methods depending on prior knowledge, GMP requirements apply, Biosafety level and GMO regulation
  - Case-by-case decision: Technical runs vs full PPQ; PACMP; preliminary specs; PAMs and SO
  - risk-based control strategy to compensate for limited process development
  - Validation of key methods, limited validation of other method
- **Raw materials and substrates**: quality, origin and sources (supplier), tests, certificates
- **Materials of biological origin**, cell substrates, virus seeds, animal sera,…
  - Only MCB, WCB post-approval
  - Use of MVS for manufacture; research grade virus as starting material

Quality Requirements For COVID-19 vaccines, cont´d:

- **Developmental steps** of manufacture and materials applied (history)

  Not of major interest – only stages with impact on clinical trial material (CTM) and final vaccines

- **Comparability** evaluation of vaccines from different developmental stages

  Main focus on comparability of CTM and final vaccine to be marketed/applied

- **Comprehensive control testing** including partial method validation

  Only key methods, others qualified and shown to be functional

- Absence of **extraneous agents**: viruses, bacteria, TSE, …

  Important, no principle deviation regarding objectives but flexibility for risk-based approach and new methods (PCR, NGS,…)

- **Characterization** of (intermediates) and final products: physicochemical, functional,…

  Preliminary specs, confirm CQA and KPI

- **Stability** of intermediates and final products

  Multi-dose containers with in-use stab data, extrapolation of shelf life beyond available real time data, consider stab data from technical or developmental lots and accelerated conditions, assign preliminary shelf life, stability protocol for ongoing/future testing

Szenario 1)

(nicht ohne Zulassung)

- **präklinische Anforderungen**

Basic study types applied for preclinical evaluation of vaccines

Study type	Guideline recommendations
Primary pharmaco-dynamics	Immunogenicity, protection if animal model of disease available = proof of concept.
Safety pharmacology	CNS, CV, respiratory, temp. measures incorporated in tox. study.
Biodistribution	For live attenuated, DNA vaccines, new adjuvant, excipient, device.
Toxicity	Repeat-dose toxicity study, modelled on clinical regimen.
Local tolerance	Assessed in repeat-dose toxicity study, or independently.
Reproductive toxicity	Need depends on target population.

Toxicity

- Some studies are mandatory for all vaccines
- others depend on nature and target application of the vaccine

Current regulatory approach

Platform concept: existing similar vaccines from the same technology platform with relevant and applicable data package

- Relevant **Immunogenicity data for specific Covid-19 vaccine** in animal model required before entering into FIM. Proof of concept/mode of action. Challenge and Protection (NHP) to be examined.
- No Covid-19 vaccine specific **„GLP repeat dose toxicity“** study required before entering into clinical evaluation (first-in-man FIM, Phase I/IIa) – but prior to larger Phase IIb Studies (could be cases-by-case decision, vaccine product specific, available platform data)
- No Covid-19 specific **Data for Evaluation of ADE / ERD Risks** required before entering into clinical first-in-man FIM and Phase I/IIa – but required prior to larger Phase IIb Studies
  - Currently, entering into Ph II/III possible without fully conclusive/complete animal data
  - Relevant qualified animal models for investigation/evaluation of ADE/ERD risk for COVID-19 vaccines are currently under development (WHO working group)
- **Developmental / reproductive toxicity studies** before/parallel to phase III

- **For fully novel vaccines: non-clinical data package complete before ph I**
- **Vaccine based on existing /established platform technology**

  Sound / appropriate completion of non-clinical testing programme

  - **GLP repeated dose toxicity study data**

    ⇨ **Need to be reasonably and carefully evaluated based on**

    - Applicability of available non-clinical data package from similar vaccines
    - Completeness of existing data for similar vaccines – any open issues??
    - Extent of similarity (technology, vector backbone, antigens expressed,…)
    - Any incidents from ph I clinical trials to trigger study

Szenario 1)

(nicht ohne Zulassung)

- **Klinische Anforderungen**

Clinical Evaluation of COVID-19 Vaccines

⇨ Safety aspects:

In general, safety evaluation appears quite straightforward

Rule of thumb: include app. 3000 subjects to detect adverse events with occurrence of 0.1 %

At current: **no deviation/spec. requirements for COVID-19 vaccines**

Large number of subjects needed for efficacy evaluation >> 3000

Despite the observation of:

- *known safety signals of rare occurrence*
  - *Rota vaccines: intussusceptions;*
  - *RSV-, Dengue-, SARS-vaccines: ADE/ERD,*
- *totally new very rare safety signals*
  - *Pandemic influenza vaccine: narcolepsy,…*

Appropriate safety evaluation of novel vaccines can be very complex, extensive and costly with several 10.0000 subjects to be included (case-by-case)

Yet: it is still not be possible to detect very rare safety signals

Clinical Evaluation of COVID-19 Vaccines

⇨ Efficacy determination is a key requirement

- Intended indication(s)
- Vaccination schedule(s)
- Different age groups and pre-existent medical status
- Epidemiological situation
- Immunogenicity / Protection
- Availability of **immunological correlate of protection**
  - Yes: Efficacy can be concluded from serological / immunological assays
  - **No: Need to determine efficacy based on selected disease parameters**

    Up to 30.000 subjects for COVID-19 Ph III trials

    → Can be extremely challenges and complex

    - epidemiological situation
    - disease symptoms and definition
    - technical issues

Potential options to overcome problems in efficacy determination

- Consider alternative areas with higher virus circulation (US, South America,…)

- Challenge / Protection / Immunogenicity studies in NHP
  - Not normally foreseen/accepted in the EU as alternative to clinical efficacy
    - No “animal rule”
    - However: case-by-case decision
      EBOLA vaccine – bridging from NHP immunogenicity/protection to immunogenicity in humans

For COVID-19 vaccines???? <u>Currently: No such “animal rule”</u>

Efficacy data – at least from subset of study subjects (to be decided) – required also for conditional marketing authorization

Efficacy endpoint: prevention of COVID-19 of any severity (mostly for practical reasons) – others might be acceptable (e. g. severe COVID-19)

Szenario 2): Extremsituation / Worst-Case

- Hohe Infektionsrate
- Viele schwerwiegende Erkrankungen

Es wird angenommen, dass die bereits bekannten und in klinischen Studien untersuchten Impfstoffkandidaten zum Einsatz kommen sollen

Gänzliche neuartige und bisher nicht klinisch untersuchte Impfstoffe sollten zunächst nicht in Betracht gezogen werden

⇨ Qualitätsanforderungen

Der Herstellprozess und die Methoden für CTM-Produktion dienen als Grundlage

- **Zügiges Upscaling der Herstellprozesse notwendig, möglichst in qualifizierten Facilities**
- **Verwendung qualitativ hochwertiger Ausgansstoffe, idealerweise wie für CTM**
- **Verwendung der für CTM qualifizierten biol. Materialien (MCB, MVS,…) zur Vermeidung von Kontaminationsrisiken (extr. agents, TSE,…)**
- **keine vollständige Prozessvalidierung nötig,**
- **Nur Testung wichtiger Parameter von DS und DP zur Charakterisierung (CQA),**
- **qualifizierte Test-Methoden wie für CTM**
- **Verzicht auf Comparability Testing**
- **Stabilitätsstudien bestenfalls während der Anwendung**

⇨ Präklinische Anforderungen

Zusätzlich zu den bereits durchgeführten Studien vor/während der klinischen Erprobung keine weiteren Studiendaten mehr erforderlich. Bestehende präklinische Datenlage ist ausreichend

⇨ Klinische Anforderungen

Zusätzlich zu den bereits durchgeführten klinischen Studien sind keine weiteren Studiendaten mehr erforderlich. Die bestehende klinische Datenlage ist ausreichend

Szenario 3): Lokales Ausbruchsgeschehen

- Lokale hohe Infektionsrate
- Lokales vermehrtes Auftreten von Erkrankungen
- In bestimmten Bevölkerungsgruppen

Es wird angenommen, dass die bereits bekannten und in klinischen Studien untersuchten Impfstoffkandidaten zum Einsatz kommen sollen

Gänzliche neuartige und bisher nicht klinisch untersuchte Impfstoffe sollten zunächst nicht in Betracht gezogen werden

⇨ Qualitätsanforderungen

Der Herstellprozess und die Methoden für CTM-Produktion dienen als Grundlage

- **Upscaling des Herstellprozesses event. notwendig, da nur best. Gruppen zu impfen sind**

  Es könnten somit die Prozesse für CTM genutzt werden
- **Verwendung qualitativ hochwertiger Ausgansstoffe, idealerweise wie für CTM**
- **Verwendung der für CTM qualifizierten biol. Materialien (MCB, MVS,…) zur Vermeidung von**

  Kontaminationsrisiken (extr. agents, TSE,…)
- **keine vollständige Prozessvalidierung nötig,**
- **Testung wichtiger Parameter von DS und DP zur Charakterisierung (CQA) und wichtiger**

  Prozess-Parameter (KPI)
- **qualifizierte Test-Methoden wie für CTM, validierter Potencytest**
- ~~**Verzicht auf Comparability Testing**~~
- **Stabilitätsdaten auf Basis des CTM, weitere Stabilitätsstudien nach festgelegtem Protokoll**

⇨ Präklinische Anforderungen

Die bereits begonnenen laufenden präklinischen Studien sind abzuschließen.

Je nach der bevorzugt zu impfender Bevölkerungsgruppe sollten „Developmental und Reproductive Toxicity“ untersucht werden.

Bei Verfügbarkeit von Tiermodell: Daten zu ERD/ADE

Event: Challenge/Protection Studie, um Schutzwirkung zu untersuchen

⇨ Klinische Anforderungen

Dass Szenario erfordert den zeitnahen Einsatz des Impfstoffes, so dass vorherige weitere klinische Studien aus Zeitgründen nicht durchführbar sind.

Für die meisten der Impfstoffkandidaten erlaubt die verfügbare klinische Datenlage den Einsatz in Erwachsenen und Älteren.

Für andere Bevölkerungsgruppen (Kinder, Schwangere) muss eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

Einsatz des Impfstoffes nur unter kontinuierlichem Safety-Monitoring.

Es sollte versucht werden, serologische Daten während der Impfstoffanwendung zu generieren

Back-up Folien

Establishment of manufacture process and controls

In view of these demanding quality-related regulatory requirements
…What could be approaches to accelerate/facilitate compliance

- Use of existing and **approved manufacturing facilities**
- Application of existing **platform technology** with pre-existing experience
- **Approved suppliers** of starting materials
- Advanced technologies for control testing – **analytical innovations** (HT-sequencing, NAT, …)
- Established and **experienced contracted testing labs**, if applicable
- **Early interaction with regulatory agencies,** national and international (scientific advice)
- **Early interaction with inspectors**

Establishment of totally new facilities can be very complex and time-consuming,

Hence: consider to involve established contracted facilities for certain manufacturing steps such as formulation and filling

Establishment of manufacture process and controls

Known and recurring Bottlenecks and limitation

- Biosafety requirements and GMO law compliance
- Establishment and implementation of totally new cell substrates
- Establishment of novel virus seeds and testing for extraneous agents safety
- Formulation and Filling capacities to produce required numbers of doses
- Upscaling of process
- Establishment of novel technologies (e. g. single-use closed systems)
- Availability of stability data for sound shelf life assignment

Possible combinations of clinical trial phases

- **Certain degree of flexibility in terms of study phases and respective objectives**

⇒ Reasonable and justified combinations of phases are possible

→ Most common for COVID-19 vaccine

Phase I/IIa: Combination of phases I and early II (IIa) – but with defined study objectives

- **Phase I:** **Healthy adults (18-55yrs),** 50 – 200 subjects depending on study cohorts

  Endpoints: safety, immunogenicity, initial dose-finding, regimen

  - Monitoring of adverse events (primary safety)
  - dose escalation/de-escalation, numbers and timing of doses
  - initial characterization of immune response
    (neutralizing vs binding antibodies, cytokines,..)
    Evidences for ADE / ERD??
  - Ideally in SARS-CoV-2 naïve subjects (“baseline titers”)

➔ **Interim analysis of results before progression to phase IIa – by formal protocol amendment**

Conduct of clinical trials

Phase I/IIa: Combination of phases I and early II (IIa) – but with defined study objectives

- **Phase IIa:** **Adult and elderly subjects (18-85yrs),** 200-500 subjects depending on study cohorts

  → Inclusion of "at risk population"

  Expansion/Confirmation of results from phase I

  Endpoints: safety, immunogenicity, dose-finding/confirmation, schedules

  - Increase safety data base in larger numbers of subjects
  - confirmation of doses and regimen from phase I
  - Investigate/Adapt doses and schedule for elderly/at risk population
  - Further characterization of immune response (antibodies, GMTs, cytokines,..)
  - Evidences for ADE / ERD??
  - Could include SARS-CoV-2 positive/exposed subjects ("baseline titers")

Conduct of clinical trials

Phase IIb/III: **Combination of phases IIb and III –** with defined study objectives
⇨ To be applied for with two separate CTAs!

- **Phase IIb:** **Different age groups,** > 500 subjects depending on study cohorts
  → Inclusion of "at risk population"

  Main objectives

  - **Further Expansion/Confirmation of clinical data base**
  - **Investigate/confirm safety and immunogenicity in larger cohorts**
  - **Investigate optimized vaccination schedules for certain groups or situations** (dose sparing, rapid immunisation,…)
  - **Final dose selection for pivotal phase III trials**
  - **Include placebo control**
  - **Compare naïve vs exposed vaccinnees**

Conduct of clinical trials

Phase IIb/III: Combination of phases IIb and III – but with defined study objectives

- **Phase III:** **pivotal study in different age groups prior to MAA,** > 3000 subjects

  Main objectives

  - **Final Expansion/Confirmation of clinical data base**
  - **Comprehensive monitoring of safety and immunogenicity for selected dose/schedule in different groups**
  - **Examine "efficacy" (depending on)**

    Efficacy determination could be difficult / impossible if current epidemiological situation prevails!!! Find alternative option…
  - **Evidences for ERD / ADE**
  - **Include placebo control and/or active comparator vaccine** (non-COVID-19)
  - **Compare naïve vs exposed subjects**

WHO COVID-19 Case definition

updated in Public health surveillance for COVID-19, published 7 August 2020

Suspect COVID-19 case

A. A person who meets the clinical **AND** epidemiological criteria:

Clinical criteria:

Acute onset of fever AND cough;
OR
Acute onset of ANY THREE OR MORE of the following signs or symptoms:
fever, cough, general weakness/fatigue, headache, myalgia, sore throat, coryza, dyspnoea, anorexia/nausea/vomiting, diarrhoea, altered mental status

AND

Epidemiological criteria:

Residing or working in **an area with high risk of transmission of virus**: closed residential settings, humanitarian settings such as camp and camp-like settings for displaced persons; anytime within the 14 days prior to symptom onset;
OR
Residing or travel to an **area with community transmission** anytime within the 14 days prior to symptom onset;
OR
Working in **any health care setting**, including within health facilities or within the community; anytime within the 14 days prior to symptom onset.

B. A patient with **severe acute respiratory illness** (SARI: acute respiratory infection with history of fever or measured fever of ≥ 38 C°; and cough; with onset within the last 10 days; and requires hospitalization)

Probable COVID-19 case

A. A patient who meets **clinical criteria** above AND is a **contact of a probable or confirmed case**, or epidemiologically linked to a cluster with at least one confirmed case

B. A **suspect case with chest imaging** showing findings suggestive of COVID-19 disease*

* Typical chest imaging findings suggestive of COVID-19 include the following

- chest radiography: hazy opacities, often rounded in morphology, with peripheral and lower lung distribution
- chest CT: multiple bilateral ground glass opacities, often rounded in morphology, with peripheral and lower lung distribution
- lung ultrasound: thickened pleural lines, B lines (multifocal, discrete, or confluent), consolidative patterns with or without air bronchograms.

C. A person with recent onset of **anosmia** (loss of smell) or **ageusia** (loss of taste) in the absence of any other identified cause

D. **Death**, not otherwise explained, in an adult with **respiratory distress** preceding death AND **was a contact of a probable or confirmed case** or epidemiologically linked to a cluster with at least one confirmed case.

Confirmed COVID-19 case

A. A person with **laboratory confirmation of COVID-19 infection**, irrespective of clinical signs and symptoms.
See Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases guidance, for details.

Note: Clinical and public health judgment should be used to determine the need for further investigation in patients who do not strictly meet the clinical or epidemiological criteria. Surveillance case definitions should not be used to guide clinical management.

© World Health Organization 2020. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO licence.
WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Surveillance_Case_Definition/2020.1

[redacted]

Betreff: 5. Sitzung Externer Krisenstab
Ort: Webex

Beginn: Fr 04.09.2020 13:00
Ende: Fr 04.09.2020 14:30

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Zugesagt

Organisation: [redacted]
Erforderliche Teilnehmer: Cichutek, Klaus; Vieths, Stefan; [redacted]

Optionale Teilnehmer: Pr

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie hiermit herzlich zum nächsten Meeting des externen Krisenstabs einladen. Leider ist erst der 4. September der nächstmögliche Termin, den ich bei der aktuell sehr engen Terminlage finden konnte. Sollte dringlicherer Klärungsbedarf vorher bestehen, bitte ich um Rückmeldung. Wir werden dann versuchen, einen zeitlich sowie ggf. personell abgespeckten früheren Termin zu finden.

Folgende TOP sind vorgesehen:

Aufgaben	Zuständige Person
Präsentation (s. PPTX): COVID19 Enhanced Disease - Post-Marketing Surveillance of effectiveness and safety of potential SARS-CoV2 vaccines ERD- / ADE-Risiken	[redacted]
Überarbeitete Präsentation: Zusammenstellung der essentiellen Anforderungen an einen COVID19-Impfstoff im Bereich Qualität, Nicht-Klinik und Klinik im Hinblick auf ein Notfall-Szenario Besprechung der kommentierten, überarbeiteten Szenarien und Anforderungen	[redacted]
Präsentation, ggf. in Verbindung mit TOP 2: Vorschlag von regulatorischen Bedingungen, die bei Anwendung der MedBVSV i.V.m. Artikel 5 Absatz der EU-Richtlinie 2001/83 erfüllt werden müssen. (s. E-Mail „Pre-approval…“)	[redacted]

Innerhalb der nächsten Woche erhalten Sie ein Update des Termins mit Webex-Einwahldaten und dem Protokoll vom 4. Meeting.

Wir bitten die Vortragenden um Versand der Präsentationen/Dokumente am Vortag des Meetings (03.09.) an die Teilnehmer.

Viele Grüße
[redacted]

COVID19 Enhanced Disease
For Discussion

14.08.2020







Background

- RKI and PEI are planning Post-Marketing Surveillance of effectiveness and safety of potential SARS-CoV2 vaccines
  - Including investigation of potential enhanced disease
- Current proposal:
  - Hospital based case contol study of severe COVID19 cases
    - Vaccinated/unvaccinated compared with a matched population control
      - Classical study design to investigate effectiveness
    - Enhanced disease
      - Epidemiological approach (vaccine effectiveness)
      - Characterisation of immune COVID19 immune response in vaccinated patients (+ subset of unvaccinated): SARS-CoV2 antibodies, neutralising antibodies etc
      - Characterisation of cytokine profile? Th2 shift of immune response???

Logo
Elsevier GmbH

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Logo
Vaccine

Conference report

Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines

Paul-Henri Lambert [a], Donna M. Ambrosino [b], Svein R. Andersen [c], Ralph S. Baric [d], Steven B. Black [e], Robert T. Chen [e], Cornelia L. Dekker [e,*], Arnaud M. Didierlaurent [a], Barney S. Graham [g], Samantha D. Martin [h], Deborah C. Molrine [i], Stanley Perlman [j], Philip A. Picard-Fraser [k], Andrew J. Pollard [l], Chuan Qin [f], Kanta Subbarao [m], Jakob P. Cramer [n]

[a] Centre of Vaccinology, University of Geneva, Switzerland
[b] Independent Advisor, Stuart, FL, USA
[c] Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, Oslo, Norway
[d] Department of Epidemiology, Gillings School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA
[e] Brighton Collaboration, Task Force for Global Health, Decatur, GA, USA
[f] Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China
[g] Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
[h] Independent Advisor, Boston, MA, USA
[i] Independent Advisor, Newton, MA, USA
[j] Department of Microbiology and Immunology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA
[k] Independent Advisor, Worcester, MA, USA

Disease Enhancement Potential Pathways

Tabelle “Potential risks associated with vaccine development for COVID-19” S. 946
aus: Barney S. Graham, Science, Volume 368, Issue 6494, May 2020. Pages 945-946
https://doi.org/10.1126/science.abb8923

Graham BS. Science 368 (6494), 945-46, May 2020.

Abbildung „ Following vaccination, antibodies that bind the SARS-CoV-2 virus may still fail to neutralize it, and could even facilitate infection “
aus: K. Garber, Nature Biotechnology, 05 June 2020
https://www.nature.com/articles/d41587-020-00016-w

Vaccine Markers for Low Risk of Disease Enhacement

- Robust virus neutralizing antibodies
- High Affinity to ACE2 binding site
- Exclude potential Th2 immune response
- Balanced level of T cell response CD4/CD8
- Use of adjuvants may be critical for sub-unit vaccines

Enhanced Disease Following vaccination
Preliminary Definition BC Definition

- SARS-CoV-2 confirmed clinical disease (CIVID19)

AND

- **Increased frequency and severity** of disease when compared to a non-vaccinated control

AND

- Proportion of neutralizing antibodies inadequate (vs. non-neutralizing ab)

  OR

- Th2 biased cellular immune responses (Th2 biased)

  OR

- Unbalanced CD4/CD8 T-cell response (?)

AND

- No other identified alternative etiology

Clinical Severity Score

Laboratory or pathology findings

Assessment of ED

- Severity of COVID19 disease (Scores)
- Immune responses
  - Total (ELISA) and Neutralizing Ab
  - Ab affinity
  - Ab epitope mapping
  - Fcgamma R-binding
  - Other ab functions? Glycosylation?
  - B-cell repertoire
  - T-cell responses
    - Lymphocyte counts and subtypes
    - Th1 (INFg, TNF) vs. Th2 (IL-4,5,13)
    - Lymphocyte proliferation assays
- Viral load in different organs/shedding
- Inflammatory markers
  - D-dimers, CRP, Ferritin, LDH
- Histopathology signs for Th2 response (eosinophils)
- Other: Radiographic findings (eg. CT-scan lungs)

Abbildung "Chart 1: The NEWS scoring system" S. 52
aus: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS, London: RCP, (2017)
https://www.rcp.ac.uk/media/a4ibkkbf/news2-final-report_0_0.pdf

sepsis-related organ failure assessment score

Abbildung "Sepsis-related organ failure assessment score"
aus: Wikipedia – Inhalt aus Mervyn Singer et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). In: JAMA. 315, (2016), S. 801, doi:10.1001/jama.2016.0287.
https://de.wikipedia.org/wiki/SOFA-Score

Regulatorische Anforderungen an COVID-19 Impfstoffe in unterschiedlichen Bedrohungsszenarien

Präsentation als Grundlage zur Diskussion im Externen Krisenstab des PEI

[redacted]

Szenario 1) wie aktuelle Situation:

- Kursierendes Virus
- Relative wenige Übertragungen/Erkrankungen in DE
- Das Gesundheitssystem ist der Situation gewachsen und nicht überlastet
- Infektionsherde in DE
- Moderate bis starke Verbreitung im Ausland

⇨ Dies entspricht dem Ist-Zustand und somit der aktuellen regulatorischen Anforderungssituation

⇨ **Eine Anwendung eines nicht zugelassenen Impfstoffs sollte in diesem Szenario nicht erfolgen!!**

➢ **Qualitätsanforderungen**

Quality Requirements For COVID-19 vaccines:

- **Manufacturing process implementation**: rationale, design and comprehensive description
- **Consistent and robust manufacturing**: certain flexibility in validation of process and analytical methods depending on prior knowledge, GMP requirements apply, Biosafety level and GMO regulation
  - Case-by-case decision: Technical runs vs full PPQ; PACMP; preliminary specs; PAMs and SO
  - risk-based control strategy to compensate for limited process development
  - Validation of key methods, limited validation of other method
- **Raw materials and substrates**: quality, origin and sources (supplier), tests, certificates
- **Materials of biological origin**, cell substrates, virus seeds, animal sera,…
  - Only MCB, WCB post-approval
  - Use of MVS for manufacture; research grade virus as starting material

Quality Requirements For COVID-19 vaccines, cont´d:

- **Developmental steps** of manufacture and materials applied (history)

  Not of major interest – only stages with impact on clinical trial material (CTM) and final vaccines

- **Comparability** evaluation of vaccines from different developmental stages

  Main focus on comparability of CTM and final vaccine to be marketed/applied

- **Comprehensive control testing** including partial method validation

  Only key methods, others qualified and shown to be functional

- Absence of **extraneous agents**: viruses, bacteria, TSE, …

  Important, no principle deviation regarding objectives but flexibility for risk-based approach and new methods (PCR, NGS,…)

- **Characterization** of (intermediates) and final products: physicochemical, functional,…

  Preliminary specs, confirm CQA and KPI

- **Stability** of intermediates and final products

  Multi-dose containers with in-use stab data, extrapolation of shelf life beyond available real time data, consider stab data from technical or developmental lots and accelerated conditions, assign preliminary shelf life, stability protocol for ongoing/future testing

Szenario 1)

(nicht ohne Zulassung)

- **präklinische Anforderungen**

Basic study types applied for preclinical evaluation of vaccines

Study type	Guideline recommendations
Primary pharmaco-dynamics	Immunogenicity, protection if animal model of disease available = proof of concept.
Safety pharmacology	CNS, CV, respiratory, temp. measures incorporated in tox. study.
Biodistribution	For live attenuated, DNA vaccines, new adjuvant, excipient, device.
Toxicity	Repeat-dose toxicity study, modelled on clinical regimen.
Local tolerance	Assessed in repeat-dose toxicity study, or independently.
Reproductive toxicity	Need depends on target population.

Toxicity

- Some studies are mandatory for all vaccines
- others depend on nature and target application of the vaccine

Current regulatory approach

Platform concept: existing similar vaccines from the same technology platform with relevant and applicable data package

- Relevant **Immunogenicity data for specific Covid-19 vaccine** in animal model required before entering into FIM. Proof of concept/mode of action. Challenge and Protection (NHP) to be examined.
- No Covid-19 vaccine specific **„GLP repeat dose toxicity“** study required before entering into clinical evaluation (first-in-man FIM, Phase I/IIa) – but prior to larger Phase IIb Studies (could be cases-by-case decision, vaccine product specific, available platform data)
- No Covid-19 specific **Data for Evaluation of ADE / ERD Risks** required before entering into clinical first-in-man FIM and Phase I/IIa – but required prior to larger Phase IIb Studies
  - Currently, entering into Ph II/III possible without fully conclusive/complete animal data
  - Relevant qualified animal models for investigation/evaluation of ADE/ERD risk for COVID-19 vaccines are currently under development (WHO working group)
- **Developmental / reproductive toxicity studies** before/parallel to phase III

- **For fully novel vaccines: non-clinical data package complete before ph I**
- **Vaccine based on existing /established platform technology**

  Sound / appropriate completion of non-clinical testing programme

  - **GLP repeated dose toxicity study data**

    ⇨ **Need to be reasonably and carefully evaluated based on**

    - Applicability of available non-clinical data package from similar vaccines
    - Completeness of existing data for similar vaccines – any open issues??
    - Extent of similarity (technology, vector backbone, antigens expressed,…)
    - Any incidents from ph I clinical trials to trigger study

Szenario 1)

(nicht ohne Zulassung)

- **Klinische Anforderungen**

Clinical Evaluation of COVID-19 Vaccines

⇨ Safety aspects:

In general, safety evaluation appears quite straightforward

Rule of thumb: include app. 3000 subjects to detect adverse events with occurrence of 0.1 %

At current: **no deviation/spec. requirements for COVID-19 vaccines**

Large number of subjects needed for efficacy evaluation >> 3000

Despite the observation of:

- *known safety signals of rare occurrence*
  - *Rota vaccines: intussusceptions;*
  - *RSV-, Dengue-, SARS-vaccines: ADE/ERD,*
- *totally new very rare safety signals*
  - *Pandemic influenza vaccine: narcolepsy,…*

Appropriate safety evaluation of novel vaccines can be very complex, extensive and costly with several 10.0000 subjects to be included (case-by-case)

Yet: it is still not be possible to detect very rare safety signals

Clinical Evaluation of COVID-19 Vaccines

⇨ Efficacy determination is a key requirement

- Intended indication(s)
- Vaccination schedule(s)
- Different age groups and pre-existent medical status
- Epidemiological situation
- Immunogenicity / Protection
- Availability of **immunological correlate of protection**
  - Yes: Efficacy can be concluded from serological / immunological assays
  - **No: Need to determine efficacy based on selected disease parameters**

    Up to 30.000 subjects for COVID-19 Ph III trials

    → Can be extremely challenges and complex

    - epidemiological situation
    - disease symptoms and definition
    - technical issues

Potential options to overcome problems in efficacy determination

- Consider alternative areas with higher virus circulation (US, South America,…)

- Challenge / Protection / Immunogenicity studies in NHP
  - Not normally foreseen/accepted in the EU as alternative to clinical efficacy
    - No “animal rule”
    - However: case-by-case decision
      EBOLA vaccine – bridging from NHP immunogenicity/protection to immunogenicity in humans

For COVID-19 vaccines???? <u>Currently: No such “animal rule”</u>

Efficacy data – at least from subset of study subjects (to be decided) – required also for conditional marketing authorization

Efficacy endpoint: prevention of COVID-19 of any severity (mostly for practical reasons) – others might be acceptable (e. g. severe COVID-19)

Szenario 2): Extremsituation / Worst-Case

- Hohe Infektionsrate
- Viele schwerwiegende Erkrankungen
- Überforderung des Gesundheitssystems
- keine effektive Therapie

Es wird angenommen, dass die bereits bekannten und in klinischen Studien untersuchten Impfstoffkandidaten zum Einsatz kommen sollen,
also mit bestehender Datenbasis

- präklinisch: Charakterisierung der Immunantwort, rep-dose-tox (zumindest für die jeweilige Plattformtechnologie), wünschenswert: Challenge/Protection Studien in NHP
- Klinisch: mind. Daten aus abgeschlossener Phase I Studie mit Daten zu Sicherheit/ Verträglichkeit und Charakterisierung der Immunantwort, wünschenswert Phase IIa Daten (mehr Probanden, auch Ältere). Das könnten aber in einer tatsächlichen „worst-case“ Situation auch „fromme Wünsche“ sein, die realistisch nicht erfüllbar sind…

Gänzliche neuartige und bisher nicht klinisch untersuchte Impfstoffe sollten zunächst nicht in Betracht gezogen werden

⇨ Qualitätsanforderungen

Der Herstellprozess und die Methoden für CTM-Produktion dienen als Grundlage

- **Zügiges Upscaling der Herstellprozesse notwendig, möglichst in qualifizierten Facilities**
- **Verwendung qualitativ hochwertiger Ausgansstoffe, idealerweise wie für CTM**
- **Verwendung der für CTM qualifizierten biol. Materialien (MCB, MVS,…) zur Vermeidung von Kontaminationsrisiken (extr. agents, TSE,…)**
- **keine vollständige Prozessvalidierung nötig,**
- **Nur Testung wichtiger Parameter von DS und DP zur Charakterisierung (CQA),**
- **qualifizierte Test-Methoden wie für CTM**
- **Verzicht auf Comparability Testing**
- **Stabilitätsstudien bestenfalls während der Anwendung**

⇨ Präklinische Anforderungen

Zusätzlich zu den bereits durchgeführten Studien vor/während der klinischen Erprobung keine weiteren Studiendaten mehr erforderlich. Bestehende präklinische Datenlage ist ausreichend

Eventuell: Komplettierung wichtiger präklinischer Untersuchungen während der Impfstoffanwendung

⇨ Klinische Anforderungen

Zusätzlich zu den bereits durchgeführten klinischen Studien sind keine weiteren Studiendaten mehr erforderlich. Die bestehende klinische Datenlage ist ausreichend

Möglichst Datenerhebungen zur Charakterisierung der Immunantwort und zu spezifischen Sicherheitsaspekten während der Anwendung

Szenario 3): Lokales Ausbruchsgeschehen

- Lokale hohe Infektionsrate
- Lokales vermehrtes Auftreten von Erkrankungen
- Gesundheitssystem lokal ausgelastet/überfordert, aber keine flächendeckende Überforderung
- Wirksame Therapeutika nicht/nicht ausreichend vorhanden
- In bestimmten Bevölkerungsgruppen

Es wird angenommen, dass die bereits bekannten und in klinischen Studien untersuchten Impfstoffkandidaten zum Einsatz kommen sollen
also mit bestehender Datenbasis

- präklinisch: Charakterisierung der Immunantwort, rep-dose-tox (zumindest für die jeweilige Plattformtechnologie), Challenge/Protection Studien in NHP
- Klinisch: mind. Daten aus abgeschlossener Phase I Studie mit Daten zu Sicherheit/ Verträglichkeit und Charakterisierung der Immunantwort, auch Phase IIa Daten (mehr Probanden, auch Ältere).

Gänzliche neuartige und bisher nicht klinisch untersuchte Impfstoffe sollten zunächst nicht in Betracht gezogen werden

⇨ Qualitätsanforderungen

Der Herstellprozess und die Methoden für CTM-Produktion dienen als Grundlage

- **Upscaling des Herstellprozesses event. notwendig, da nur best. Gruppen zu impfen sind**

  Es könnten somit die Prozesse für CTM genutzt werden
- **Verwendung qualitativ hochwertiger Ausgansstoffe, idealerweise wie für CTM**
- **Verwendung der für CTM qualifizierten biol. Materialien (MCB, MVS,…) zur Vermeidung von**

  Kontaminationsrisiken (extr. agents, TSE,…)
- **keine vollständige Prozessvalidierung nötig,**
- **Testung wichtiger Parameter von DS und DP zur Charakterisierung (CQA) und wichtiger**

  Prozess-Parameter (KPI)
- **qualifizierte Test-Methoden wie für CTM, validierter Potencytest**
- ~~**Verzicht auf Comparability Testing**~~
- **Stabilitätsdaten auf Basis des CTM, weitere Stabilitätsstudien nach festgelegtem Protokoll**

⇨ Präklinische Anforderungen

Die bereits begonnenen laufenden präklinischen Studien sind abzuschließen.

Je nach der bevorzugt zu impfender Bevölkerungsgruppe sollten „Developmental und Reproductive Toxicity“ untersucht werden.

Bei Verfügbarkeit von Tiermodell: Daten zu ERD/ADE

Event: Challenge/Protection Studie, um Schutzwirkung zu untersuchen

In Abhängigkeit der Mortalitäts/Morbidität und der Wirksamkeit der Impfstoffe: Studien zur weiteren Charakterisierung der Schutzwirkung, wie z. B.

- **ab wann ist der Impfstoff wirksam?**
- **Schutz vor Transmission?**
- **Dauer der Schutzwirkung?**

⇨ Klinische Anforderungen

Dass Szenario erfordert den zeitnahen Einsatz des Impfstoffes, so dass vorherige weitere klinische Studien aus Zeitgründen nicht durchführbar sind.

Für die meisten der Impfstoffkandidaten erlaubt die verfügbare klinische Datenlage den Einsatz in Erwachsenen und Älteren.

Für andere Bevölkerungsgruppen (Kinder, Schwangere) muss eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

Einsatz des Impfstoffes nur unter kontinuierlichem Safety-Monitoring.

Es sollte versucht werden, serologische Daten während der Impfstoffanwendung zu generieren, dies möglichst in einem kontrollierten Studien-Setting

Back-up Folien

Establishment of manufacture process and controls

In view of these demanding quality-related regulatory requirements
…What could be approaches to accelerate/facilitate compliance

- Use of existing and **approved manufacturing facilities**
- Application of existing **platform technology** with pre-existing experience
- **Approved suppliers** of starting materials
- Advanced technologies for control testing – **analytical innovations** (HT-sequencing, NAT, …)
- Established and **experienced contracted testing labs**, if applicable
- **Early interaction with regulatory agencies,** national and international (scientific advice)
- **Early interaction with inspectors**

Establishment of totally new facilities can be very complex and time-consuming,

Hence: consider to involve established contracted facilities for certain manufacturing steps such as formulation and filling

Establishment of manufacture process and controls

Known and recurring Bottlenecks and limitation

- Biosafety requirements and GMO law compliance
- Establishment and implementation of totally new cell substrates
- Establishment of novel virus seeds and testing for extraneous agents safety
- Formulation and Filling capacities to produce required numbers of doses
- Upscaling of process
- Establishment of novel technologies (e. g. single-use closed systems)
- Availability of stability data for sound shelf life assignment

Possible combinations of clinical trial phases

- **Certain degree of flexibility in terms of study phases and respective objectives**

⇒ Reasonable and justified combinations of phases are possible

→ Most common for COVID-19 vaccine

Phase I/IIa: Combination of phases I and early II (IIa) – but with defined study objectives

- **Phase I:** **Healthy adults (18-55yrs),** 50 – 200 subjects depending on study cohorts

  Endpoints: safety, immunogenicity, initial dose-finding, regimen

  - Monitoring of adverse events (primary safety)
  - dose escalation/de-escalation, numbers and timing of doses
  - initial characterization of immune response
    (neutralizing vs binding antibodies, cytokines,..)
    Evidences for ADE / ERD??
  - Ideally in SARS-CoV-2 naïve subjects (“baseline titers”)

➔ **Interim analysis of results before progression to phase IIa – by formal protocol amendment**

Conduct of clinical trials

Phase I/IIa: Combination of phases I and early II (IIa) – but with defined study objectives

- **Phase IIa:** **Adult and elderly subjects (18-85yrs),** 200-500 subjects depending on study cohorts

  → Inclusion of "at risk population"

  Expansion/Confirmation of results from phase I

  Endpoints: safety, immunogenicity, dose-finding/confirmation, schedules

  - Increase safety data base in larger numbers of subjects
  - confirmation of doses and regimen from phase I
  - Investigate/Adapt doses and schedule for elderly/at risk population
  - Further characterization of immune response (antibodies, GMTs, cytokines,..)
  - Evidences for ADE / ERD??
  - Could include SARS-CoV-2 positive/exposed subjects ("baseline titers")

Conduct of clinical trials

Phase IIb/III: **Combination of phases IIb and III –** with defined study objectives
⇨ To be applied for with two separate CTAs!

- **Phase IIb:** **Different age groups,** > 500 subjects depending on study cohorts
  → Inclusion of "at risk population"

  Main objectives

  - **Further Expansion/Confirmation of clinical data base**
  - **Investigate/confirm safety and immunogenicity in larger cohorts**
  - **Investigate optimized vaccination schedules for certain groups or situations** (dose sparing, rapid immunisation,…)
  - **Final dose selection for pivotal phase III trials**
  - **Include placebo control**
  - **Compare naïve vs exposed vaccinnees**

Conduct of clinical trials

Phase IIb/III: Combination of phases IIb and III – but with defined study objectives

- **Phase III:** **pivotal study in different age groups prior to MAA,** > 3000 subjects

  Main objectives

  - **Final Expansion/Confirmation of clinical data base**
  - **Comprehensive monitoring of safety and immunogenicity for selected dose/schedule in different groups**
  - **Examine "efficacy" (depending on)**

    Efficacy determination could be difficult / impossible if current epidemiological situation prevails!!! Find alternative option…
  - **Evidences for ERD / ADE**
  - **Include placebo control and/or active comparator vaccine** (non-COVID-19)
  - **Compare naïve vs exposed subjects**

Von: [redacted]
An: Pr; rechtsreferat; [redacted]
Cc: [redacted] eitung,
Betreff: Pre-approval access/emergency use for COVID-19 vaccines
Datum: Donnerstag, 20. August 2020 17:19:19
Anlagen: image003.png
image004.png

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
Janssen frag an, ob und unter welchen regulatorischen Bedingungen für COVID-19-Impfstoffe in Deutschland vor Zulassung in Verkehr gebracht werden könnten.
Berufen wird sich auf die MedBVSV als auch auf Artikel 5 Absatz der Direktive 2001/83 („„Die Mitgliedstaaten können als Reaktion auf die vermutete oder bestätigte Verbreitung von krankheitserregenden Substanzen [...] vorübergehend das Inverkehrbringen eines nicht genehmigten Arzneimittels gestatten.")
Mir ist nicht bekannt, ob es im PEI schon einen politisch abgesicherten Standpunkt in dieser Sache gibt, den wir kommunizieren können.
Mit der Bitte um Entscheidung zum weiteren Vorgehen.
Viele Grüße
[redacted]

--
Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Phone +49 6103 77 [redacted]
E-Mail [redacted]
>> www.pei.de
Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

Paul-Ehrlich-Institut

Von: [redacted]
Gesendet: Donnerstag, 20. August 2020 15:45
An: Innovation
Cc: [redacted]
Betreff: Pre-approval access/emergency use for COVID-19 vaccines

Sehr geehrte Damen und Herren,
bereits im Rahmen des Portfolio-Meetings haben wir Ihnen die Entwicklung eines Impfstoffs zum Schutz vor Covid-19 vorgestellt. Im Rahmen weiterer Entwicklungen und Vorbereitungen würden wir gern evaluieren, ob nach dem Inkrafttreten der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung Sie ‚pre-approval access/emergency use' für den Impfstoff zum Schutz vor Covid-19 in Betracht ziehen würden. Uns ist bewusst, dass das Thema komplex ist und man sicherlich im Rahmen eines Meetings besser über die weiteren Details sprechen könnte. Doch bevor wir über die weiteren Einzelheiten der Umsetzung (Prozess/ Zeitplanung/ Datenanforderungen) sprechen, würden wir im ersten Schritt die generelle Frage der Machtbarkeit geklärt haben wollen. Eine kurze Rückmeldung (gern auch telefonisch) wäre für uns vom großen Wert.
Weitere Details zu lokalen Umsetzbarkeit von großer Relevanz wären:
Accelerated Regulatory Pathway Options for Covid19 Vaccines

- Local implementation procedures of article 5(2) 2001/83 directive (temporary supply of unapproved product in case of pathogenic spread): what is the local process, timeline, terms and conditions for implementation of this article nationally ?
- Is there a differentiation between pre-approval vs "regular regulatory pathway" (RRP) to enable expedited pre-approval access?
  - Procedure / timing / data requirements

Local Data Requirements

- In case a local process would allow pre-approval access for emergency use, is there any requirement for local data or additional local requirements apply for Emergency Use?

Local Testing; Batch Release; GMO Requirement

- Should a local process be available for pre-approval access for emergency use, what are the requirements/procedures to be followed for operational execution of emergency use/pre-approval access (e.g. protocol provisions, GMO requirements, safety surveillance, ….)?
- Is Local Testing and Batch Release applicable for emergency use?

Packaging and Manufacturing - in order to maximize global supply, flexibility with regards to packaging and labelling will be key.

- Could it be acceptable to have one product packaging in English for all countries ? Could it be acceptable to make the instruction for use be available in local language online (website)?
- Could it be acceptable to have the expiration date available on-line ? (only manufacturing date printed in the packaging)

Für eine kurze Einschätzung wäre ich Ihnen sehr verbunden.

Mit freundlichen Grüßen,

[redacted]

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

[redacted]

Diese Nachricht und die dann enthaltenen Informationen können vertraulich oder rechtlich privilegiert sein. Falls Sie diese Nachricht versehentlich erhalten haben sollten, antworten Sie bitte dem Absender, damit wir die ordnungsgemäße Zustellung veranlassen können, und löschen Sie die Nachricht anschließend aus Ihrem Posteingang. Die unbefugte Verwendung, Verbreitung, Weitergabe oder Vervielfältigung dieser E-Mail, einschließlich Anhänge, ist untersagt und möglicherweise rechtswidrig. Vielen Dank.

Janssen-Cilag GmbH, Neuss -Registergericht: Neuss HRB Nr. 3038 – Vorsitzende des Aufsichtsrates: [redacted]

Geschäftsführung: [redacted] Vorsitzender – [redacted]


Beste Arbeitgeber
Deutschland
Great
Place
To
Work.
2020


DEUTSCHLANDS
STOLZESTE
ARBEITGEBER
PRIDE 500
JAHR 2017

[redacted]

Betreff: 6. Sitzung Externer Krisenstab
Ort: WebEx

Beginn: Mi 16.09.2020 13:00
Ende: Mi 16.09.2020 14:30

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Zugesagt

Organisation: Cichutek, Klaus
Erforderliche Teilnehmer: Pr; [redacted] Vieths, Stefan; [redacted]

Meeting-Informationen Webex

Meeting-Link:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=m749fb1485eb3f01be984c6994459bdab
Meeting-Kennnummer:
994 049 653

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wie in der vergangenen Sitzung des externen Krisenstabs besprochen muss der Termin zur 6. Sitzung verschoben werden.
Zusätzlich wird das zuerst vorgesehene Thema ([redacted]Theoretische Risiken von Covid 19-Impfstoffen, Vorbeugende Maßnahmen PEI und Impfstoffentwickler) auf die 7. Sitzung verschoben.

Folgender TOP ist nun für den 16.09. vorgesehen:

Aufgaben	Zuständige Person
Aktueller Stand Impfkonzept COVID-19/SARS-CoV-2	[redacted]
Übermittlung von Daten von klinischen Studien an STIKO ([redacted] RKI Daten Clinical Studies zum COVID-19-Impfstoff für STIKO-Bewertung)	[redacted]

Uns ist bewusst, dass laut Kalender nicht alle am Termin teilnehmen können. Leider erlaubt es die derzeitige Terminlage und Urlaubszeit nicht immer, die Verfügbarkeit aller Beteiligten zu berücksichtigen. Wir bitten um Verständnis. Ein Protokoll wird im Nachgang der Besprechung an alle Eingeladenen zirkuliert.

Viele Grüße
[redacted]

www.pei.de

Impfkonzept [redacted]

Externer Krisenstab
16.09.2020

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.

Überblick

- Wer beschäftigt sich mit COVID-19 Impfung?
- Welche Gruppen gibt es?
  - Jour Fixe Impfen: BMG, RKI, PEI, BzgA ([redacted])
  - STIKO ([redacted])
  - GMK – Gesundheitsminister der Länder, BMG (Pr)
  - AOLG – Abteilungsleiter der obersten Landesgesundheitsbehörden ([redacted])
  - AGI - Arbeitsgemeinschaft Infektionsschutz ([redacted])
  - NaLI – Nationale Lenkungsgruppe Impfen ([redacted])
  - Unterarbeitsgruppen der AGI ([redacted])

Initiales Konzept zur Einführung der Covid-19 Impfung

- Initial PEI-RKI Konzept zur Einführung der Impfung (Erlass BMG)
  - Erster Entwurf 15.05.2020
  - Vorgestellt im Jour fixe Impfen mit BMG, RKI, BzGA
  - Seitdem regelmäßig aktualisiert und im Jour fixe Impfen vorgestellt (tagt alle 2 Wochen Mittwochs)
- Inhalt
  - Überblick über Impfstoffe/Impfstoffentwicklung
  - Praktische Aspekte und Überlegungen zur Durchführung der Impfung (z.B. zusätzlicher Impfbedarf, Informationsmaterial, zentral/dezentrale Durchführung der Impfung)
  - Impfquotenerfassung und Dokumentation der Impfung
  - Geplante begleitende Studien RKI/PEI
  - Begleitkommunikation (Konzept BzgA)
  - STIKO-Empfehlung

Austausch Bund - Länder

- Am 20.08.2020 Sondersitzung der AGI zum Thema Impfen
- Erste gemeinsame Sitzung mit Ländervertretern (AGI)
- Vorstellung des Impfkonzepts
  - PEI - Impfstoffentwicklung, Postmarketing Surveillance
  - BMG – Stand Impfstoffbeschaffung, Joint Procurement EU: Vaccination supplies
  - RKI - Impfempfehlung, Impfquotenmonitoring, geplante Studien zur Impfeffektivität
  - BzgA - Kommunikationsstrategie
  - Stand Länderkonzept zur COVID -19 Impfstoffstrategie
  - Influenzakampagne

Gemeinsames Impfkonzept
Unterstützung Impfstrategie Länder

- Beschluss: gemeinsames Impfkonzept Bund/Länder/NaLI + weitere Akteure, dass auch final öffentlich gemacht werden soll
  - Erster Entwurf: PEI -RKI –BMG wird gerade erstellt
  - Grundlage bisheriges Konzept, jedoch stark verkürzt
  - Soll anschließend an Länder/NaLI etc gehen
- Regelmäßiger Austausch mit Länder – wöchentliche Sitzung der Unterarbeitsgruppe der AGI am Donnerstag, Teilnahme PEI
  - Weiterentwicklung der Impfstrategie (Durchführung Impfung, Logistik, Erstattung etc.)

STIKO

- STIKO: Entwicklung einer Impfempfehlung für die COVID-19 Impfung und Festlegung der priorisierten Gruppen
  - PEI: Gast
  - Stand Entwicklung COVID-19 Impfstoffe
  - Modellierung
  - Entwicklung einer ersten öffentlichen Stellungnahme

- Bitte des RKI/STIKO Sekretariats um Amtshilfe für die Bereitstellung von klinischen Studiendaten der Impfstoffhersteller

[redacted]

Betreff:	Externer Krisenstab: Etablierung einer PEI-Position zum Thema GCP-Inspektionen im Rolling Review-Verfahren von COVID-19-Impfstoffen
Ort:	WebEx
Beginn:	Fr 23.10.2020 11:00
Ende:	Fr 23.10.2020 11:45
Serientyp:	(Keine Angabe)
Besprechungsstatus:	Zugesagt
Organisation:	Cichutek, Klaus
Erforderliche Teilnehmer:	[redacted] Vieths, Stefan; [redacted]

Einwahldaten: siehe weiter unten

Sehr geehrte Damen und Herren,

[redacted] hat aus der EMA Emergency Task Force (ETF) die folgende Problematik berichtet, zu der kurzfristig eine PEI-Position gefunden werden sollte:

„In der ETF ist gerade das Thema GCP-Inspektion sehr kontrovers diskutiert worden. Ausgangspunkt ist eine Anfrage [redacted], inwieweit eine GCP-Inspektion im Rahmen des Rolling Review und vor dem Hintergrund der Pandemie stattfinden kann. Die IWG hat wohl einen Vorschlag erarbeitet, der die recht frühe Prüfung von Unterlagen (desk review) für alle COVID-19 Impfstoffe vorschlägt und dann ggf. weitere Maßnahmen beinhaltet.
Es gab eine Fraktion, die sich dafür ausspricht dies wie "business as usual" zu betrachten. Eigentlich würde dies bedeuten, dass auch Routine-Inspektionen durchgeführt werden, aber ich glaube, dass diese Argumentation im Endeffekt verwendet wird, um gar keine Inspektionen durchzuführen. Es gab auch das Argument [redacted], dass ein vermehrtes Augenmerk auf Vakzine-Studien Impfgegnern Munition geben könnte (dieses Argument verstehe ich nicht).
Die andere Fraktion sieht die Besonderheiten der aktuellen Situation und möchte die Möglichkeit insbesondere für getriggerte Inspektionen offenhalten, wie die dann aussehen kann müsste im Einzelfall entschieden werden. Dies beinhaltet das Risiko, dass die timelines des rolling reviews nicht eingehalten werden könnten.
Ich zähle mich eher zur zweiten Fraktion, aber es wäre nicht schlecht eine PEI-interne Position zu entwickeln. Ich finde das Konzept frühzeitig ein Verständnis zu den Details der Studiendurchführung zu gewinnen nicht schlecht, da dies dann aber für alle eingereichten Impfstoffe gemacht werden müsste frisst dies Ressourcen. Das Verfahren insgesamt wäre neu, und man müsste sehen ob es wirklich geeignet ist.
Da es keine klare Mehrheit gab ist die Entscheidung zum Vorgehen vertagt."

Deshalb möchten wir eine kurze Sitzung des erweiterten externen Krisenstabs im Anschluss an das Treffen der Koordinierungsgruppe einberufen. Informationen zu den verschiedenen PEI-internen Standpunkten finden Sie in der angehängten Mail, weitere Informationen in der ebenfalls angehängten Präsentation der EMA.

Viele Grüße
[redacted]

DEN TEXT NACH DIESER ZEILE NICHT LÖSCHEN ODER ÄNDERN

Klaus Cichutek hat dieses WebEx-Meeting angesetzt.

Externer Krisenstab: Etablierung einer PEI-Position zum Thema GCP-Inspektionen im Rolling Review-Verfahren von COVID-19-Impfstof
Gastgeber: Klaus Cichutek

Treten Sie dem WebEx-Meeting bei oder starten Sie das Meeting zum geplanten Zeitpunkt über folgenden Link:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=7379dee5c3c97fe2b9654c3fc7d15068

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer: 994 907 965
Meeting-Passwort: (Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
994 907 965

Gastgeber, benötigen Sie Ihren Zugangscode oder Ihre Kennnummer? Gehen Sie auf die Seite "Meeting-Informationen":
https://onlinemeeting.pei.de/orion/meeting/meetingInfo?MTID=cbdc34036e5f3f43ffee70477302c7dc

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?
https://www.pei.de/DE/service-navi/impressum/impressum-node.html

Von: [redacted]
An: [redacted]
Cc: [redacted] inspektionen; [redacted]
Betreff: AW: GCP-Inspektionen für COVID-19 Vakzine
Datum: Donnerstag, 22. Oktober 2020 14:20:47

Hallo zusammen,

sollte es zu einer Diskussion im Krisenstab kommen, bitte ich um Einbindung von [redacted] und [redacted] Ich selbst bin heute leider nicht verfügbar.

[redacted] hat unseren Standpunkt sehr gut wiedergegeben.

Wir scheinen uns alle einig zu sein, dass die Möglichkeit der Durchführung einer getriggerten Inspektion auch bei den COVID-19 Vakzinen gegeben sein muss. Das ist sehr wichtig!

Noch eine Anmerkung zu den Routine-Inspektionen. Risikobasierte Routine-GCP-Inspektionen sind im Rahmen des zentralen Zulassungsvefahrens fest etabliert und werden auch z.B. bei Accelerated Procedures durchgeführt.

Viele Grüße
[redacted]

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: [redacted]
Gesendet: Donnerstag, 22. Oktober 2020 13:33
An: Leitung <leitung@pei.de>; [redacted] inspektionen <inspektionen@pei.de>; [redacted]
Betreff: AW: GCP-Inspektionen für COVID-19 Vakzine

Liebe Alle,

es ist sehr merkwürdig, dass in einer Studie 3 Fälle eines sehr seltenen Syndroms in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen auftreten (transverse Myelitis). Natürlich kann das Zufall sein.
Die Studie in UK hat offenbar zudem sehr viele Studienänderungen erfahren, weshalb die Impflinge die zweite Dosis zwischen 4 und 18 Wochen nach der ersten Dosis erhalten haben. Das ist nicht richtig gut. Natürlich kann man diese Amentments auch im Rahmen der Zulassung checken. Übrigens ist der 3te SUSAR noch nicht in EudraVigilance zu finden (15 Tage Frist ist offenbar verpasst).
Von den drei SUSARs in EurdaVigilance ist einer aus Südafrika. Der Patient hatte nach Impfung hohes Fieber, Husten, Geschmacksstörungen etc und konnte deshalb nicht zu den vereinbarten Visiten kommen. Offenbar wurde der Patient in der Studie belassen. Wäre gut, mal zu sehen, viele ähnliche Fälle es gibt, bei denen möglicherweise eine SARS-CoV-2 Erkrankung verpasst wurde, die aber vom Impfarzt nicht als SUSAR klassifiziert und dann auch nicht gemeldet wurde.. Aber auch das kann im Zulassungsprozess bearbeitet werden, wenn denn so viel Zeit bleibt.

Ich denke eine Inspektion wäre schon deshalb gut, weil die Impfstoffe doch sehr im Fokus sind und gerade dieser, da die Medien doch intensiv über den TM Fall berichtet haben und andererseits nie klar kommuniziert wurde, warum die Studien fortgesetzt werden können. Da ist es vielleicht aus Gründen der Kommunikation auch gut, wenn man auf eine Inspektion und deren hoffentlich positives Ergebnis verweisen kann.

LG

[redacted]

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: Leitung, <leitung@pei.de>
Gesendet: Donnerstag, 22. Oktober 2020 12:59
An: [redacted] Leitung, <leitung@pei.de>
Cc: [redacted] inspektionen <inspektionen@pei.de>; [redacted]
Betreff: AW: GCP-Inspektionen für COVID-19 Vakzine

Hallo,

wie schnell muss hier eine PEI-Position gefunden werden? In den nächsten Stunden/Minuten? Oder wäre hier eine kurzfristige Diskussion im externen Krisenstab sinnvoll?

Viele Grüße
[redacted]

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: [redacted]
Gesendet: Donnerstag, 22. Oktober 2020 12:52
An: [redacted] Leitung, <leitung@pei.de>
Cc: [redacted] inspektionen <inspektionen@pei.de>; [redacted]
Betreff: AW: GCP-Inspektionen für COVID-19 Vakzine

...sehe das etwas anders...und kann die position von [redacted] durchaus verstehen

GCP inspektionen sind ja keine routineelemente während der zulassung sondern in aller regel evidenz-triggered. Sobald wir tatsächlich ein konkretes anzeichen/finding/concern haben, dass eine inspektion notwendig ist, dann sollte diese natürlich auch unbedingt durchgeführt werden. Als routinemaßnahme - insbesondere innerhalb der zeitlichen und inhaltlichen komplexität der COVID-19 verfahren (RR, accelerated, conditional apporval,...) - könnte sich die zwingende durchführung einwer solchen inspektion als eher schwierig erweisen - das sollten wir unbedingt mit berücksichtigen

Nochmal: sobald es auch nur geringe anzeichen für GCP-verstöße gibt, muss natürlich eine inspektion druchgeführt werden...

Vg
[redacted]

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: [redacted]
Gesendet: Donnerstag, 22. Oktober 2020 12:39
An: [redacted] Leitung, <leitung@pei.de>
Cc: [redacted] inspektionen <inspektionen@pei.de>; [redacted]
Betreff: AW: GCP-Inspektionen für COVID-19 Vakzine

Lieber [redacted]

die in der ETF von mir vertretene Meinung (PRO GCP Inspektionen) spiegelt die Haltung unserer GCP

Inspektoren wieder.

Ich habe die Argumentation von [redacted] nicht nachvollziehen können. Wie meinerseits gesagt, bedeuten GCP Inspektionen Sicherheit für die Öffentlichkeit und schlussendlich haben auch die Firmen Vorteile davon, wenn die Qualitätsmaßstäbe eingehalten werden. Ich habe sein letztes Statement so verstanden, dass er befürchtet, dass die ETF (möglicherweise am CHMP vorbei) eine Inspektion triggert und dadurch der Eindruck entsteht, dass etwas nicht lege artis gelaufen sei. Aus meiner Sicht gehört die GCP Inspektion zum Verfahren und sollte im Rahmen des Rolling Reviews so vorbereitet werden, dass es nicht zu Verzögerungen kommt, wenn es keine Findlings gibt. Das liegt im Bereich der Möglichkeiten, so unsere Inspektoren, und in diesem Zusammenhang auch die Vorschläge der GCP-IWG. Im Grund geht es lediglich darum, dass die GCP Inspektion an die zeitlichen Erfordernisse des Rolling Reviews angepasst wird. Am CHMP vorbei sollte das natürlich nicht geschehen, aber ich glaube, dass niemand das intendiert hat.

Grüße,
[redacted]

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: [redacted]
Gesendet: Donnerstag, 22. Oktober 2020 12:24
An: Leitung, <leitung@pei.de>
Cc: [redacted]
Betreff: GCP-Inspektionen für COVID-19 Vakzine

Lieber Herr Cichutek,

in der ETF ist gerade das Thema GCP-Inspektion sehr kontrovers diskutiert worden. Ausgangspunkt ist eine Anfrage [redacted], inwieweit eine GCP-Inspektion im Rahmen des Rolling Review und vor dem Hintergrund der Pandemie stattfinden kann. Die IWG hat wohl einen Vorschlag erarbeitet, der die recht frühe Prüfung von Unterlagen (desk review) für alle COVID-19 Impfstoffe vorschlägt und dann ggf weitere Maßnahmen beinhaltet.
Es gab eine Fraktion, die sich dafür ausspricht dies wie "business as usual" zu betrachten. Eigentlich würde dies bedeuten, dass auch Routine-Inspektionen durchgeführt werden, aber ich glaube, dass diese Argumentation im Endeffekt verwendet um gar keine Inspektionen durchzuführen. Es gab auch das Argument [redacted], dass ein vermehrtes Augenmerk auf Vakzine-Studien Impfgegnern Munition geben könnte (dieses Argument verstehe ich nicht).
Die andere Fraktion sieht die Besonderheiten der aktuellen Situation und möchte die Möglichkeit insbesondere für getriggerte Inspektionen offenhalten, wie die dann aussehen kann müsste im Einzelfall entschieden werden. Dies beinhaltet das Risiko, dass die timelines des rolling reviews nicht eingehalten werden könnten.
Ich zähle mich eher zur zweiten Fraktion, aber es wäre nicht schlecht eine PEI-interne Position zu entwickeln. Ich finde das Konzept frühzeitig ein Verständnis zu den Details der Studiendurchführung zu gewinnnen nicht schlecht, da dies dann aber für alle eingereichten Impfstoffe gemacht werden müsste frisst dies Ressourcen. Das Verfahren insgesamt wäre neu, und man müsste sehen ob es wirklich geeignet ist.
Da es keine klare Mehrheit gab ist die Entscheidung zum Vorgehen vertagt.
Falls ich dies aus Sicht der anderen Teilnehmenden falsch dargestellt haben sollte bitte ich um Korrektur!

Viele Grüße
[redacted]

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Surveillance of GCP compliance of Covid-19 studies/data submitted to EMA for RR/MAA

Update on 22 October 2020

Presented by [redacted] on behalf of [redacted]

An agency of the European Union

Surveillance of GCP compliance of COVID-19 studies/data submitted for RRs-MAAs - update

- Need to be reassured about the quality and integrity of the data submitted in support of the COVID-19 vaccine application and safety of trials participants.
- Consider approach to be taken for all the COVID-19 RRs.
- Seek agreement on the GCP compliance verification that could be done considering the travel and safety restrictions, limited time for the inspections (RR length, clinical data submitted at a late stage etc.), inspection resources available, etc.
- Feedback from the GCP IWG was requested on the proposal, prior to any further action
- In addition to the update, topics for ETF to consider

1. Proposal for endorsement by EMA management/ETF-CHMP
2. Agreement on next steps for the ongoing RRs (AstraZeneca and BioNtech)

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Extraordinary GCP IWG meeting on surveillance of GCP compliance of COVID-19 studies/data submitted for RR-MAAs

- Proposal presented to ETF on October 2020, discussed at extraordinary GCP IWG meeting on 13 October 2020
- EU GCP inspectors supported a common approach for all COVID-19 RRs
- A subgroup of inspectors met subsequently (16 October 2020) to further discuss the proposal, the scope and the key documents for this type of review

Proposal

- EMA to collect and assess all the available GCP information for the clinical trials supporting each application
- National GCP inspection recommended in case the CTs are being conducted in one or more MS
- Close collaboration with international partners to share information and facilitate inspections
- **Surveillance of GCP compliance of Covid-19 studies/data submitted to EMA for RR/MAA – Initiation of a document desk review with a GCP inspection request**

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

GCP compliance and Rolling Review/Inspection
Points to consider

- Trials inspected most likely ongoing when inspected
- Inspection and reporting will – most likely - need to be completed before the majority of clinical data is available for review.
- This is not the usual CHMP requested inspection / remote inspection.
  - Reporting should follow RR TT without delays and not the standard reporting procedure.
- Inspection report to be tailored to the limited and focused review performed by the inspectors (*reflect what has been reviewed, make reporting easier*)
- IR to clearly explain the areas reviewed and limitations
- Conclusions to be tailored to the review and should list
  - ✓ Deficiencies identified and concerns
  - ✓ Open questions and recommendations to mitigate the risk
- Inspectors to discuss inspection outcome with the assessors.
- **Final decisions by ETF/CHMP**

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Initial stage – document desk review

- The initial stage of the GCP inspection requested will involve **document desk review and interviews by the inspection team** on a rolling review basis and as the documentation and data become available.
- Access to specific sponsor/CRO e-systems will be required.
- Scope: sponsor/CRO and selected clinical trials and review of elements in
  - Activity Group IV: Study set up, monitoring and/or Audits of investigator/laboratory/technical activities.
  - Activity Group III: data driven review including the collection, review, follow up and reporting of SAEs, compliance with the protocol and statistical analysis, including further amendments.

Preliminary outcome provided within 1 month to recommend next steps.

In each case the documents (e.g. IREQ, announcement letter) will be finalised following review by the inspection team, Rapporteurs/Assessors (and CHMP/ETF, when applicable). Inspection procedures will need to be adjusted to the Rolling Review

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Final stage and inspection reports

Following the initial stage, the preliminary outcome will be discussed and the assessors and CHMP will consider:

- For how long the document desk review will need to continue to ensure sufficient amount of data has been reviewed;
- if additional actions (e.g. analysis of data) and/or inspections (remote/on-site) are required;
- the IR/IIR deadline, as applicable.

On-site inspections will affect the RR TT so they will need to be requested only if necessary for the opinion

Recommendations discussed between inspectors and Rapporteurs/Assessors and final decision taken by the CHMP/ETF.

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Points to discuss

- Is this approach supported for all COVID-19 RRs?
- Is this proposal endorsed by EMA management/ETF/CHMP

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

COVID-19 Vaccine AstraZeneca Rolling Review

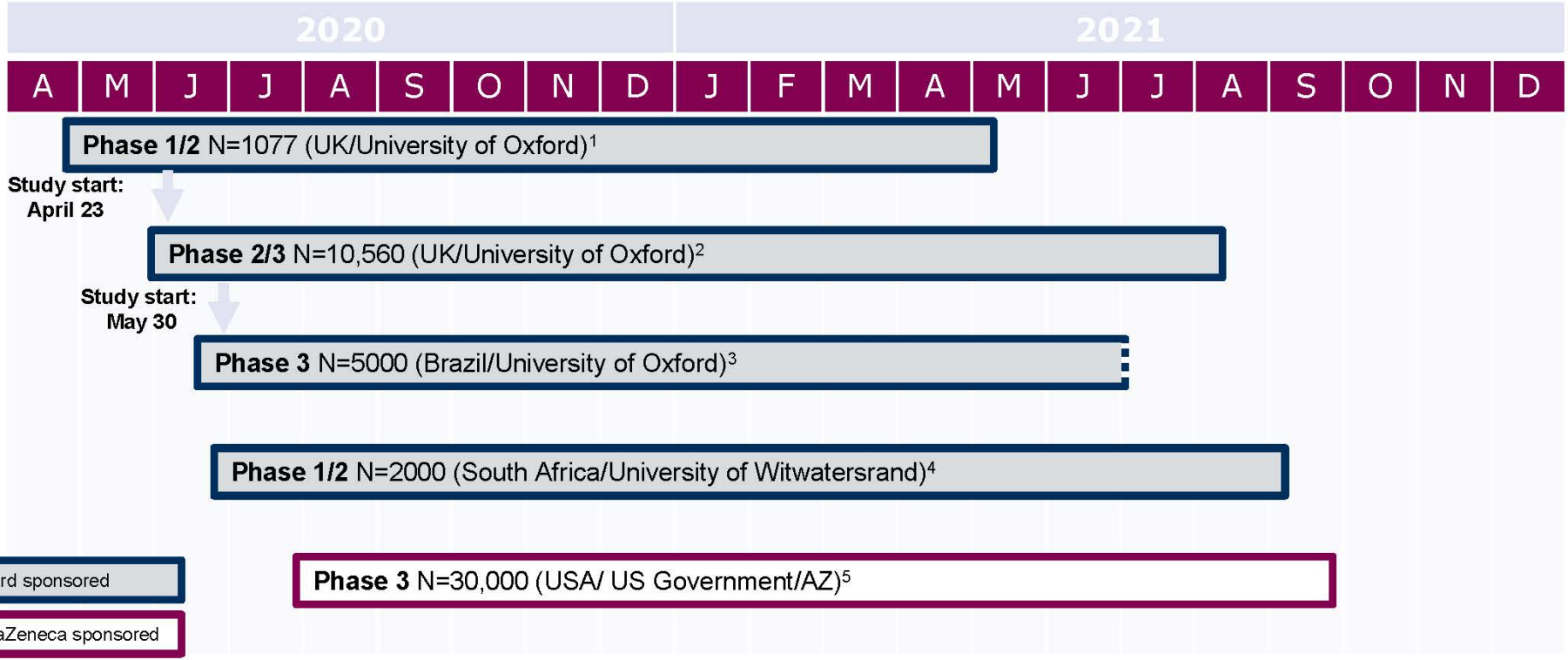
Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

COVID-19 Vaccine AstraZeneca Rolling Review

- Applicant: AstraZeneca
- Rapp/Co-Rapp: ES/NL
- Studies in UK, Brazil, SA and US (Phase I/II/III)
- Rolling Review, pre-submission meeting 27th July, started 30 September
- Brazil, UK and US
- [redacted] requested information about inspection during RR specifically; potential concerns based on SA proposal and others.

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

COVID-19 Oxford vaccine clinical development plan



1. NCT04324606; 2. NCT04400838; 3. ISRCTN89951424

4. NCT04444674; 5. AstraZeneca Pharmaceuticals LP press release. Published May 21, 2020.

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Actions - re COVID-19 Vaccine AstraZeneca

- Applicant provided GCP Inspection information.
- CTs not taking place in EU.
- Reviewed inspection history for CIs.
- ANVISA (Brazil) confirmed that no GCP inspections have taken place
- EMA requested inspection information from MHRA
  - Confirmed that Inspection took place for Phase I. IR distributed to (Co)Rap.
  - Confirmed that Inspection for Phase III is planned (16 October)
- EMA requested inspection information to FDA (no inspection)
- A teleconference between Rapporteurs/Assessors and Inspection team took place on 19 October 2020

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Agreement on next steps for the ongoing RRs
COVID-19 Vaccine AstraZeneca

- Rapporteurs/Assessors were supportive of the proposal of a GCP inspection request to initiate a document desk review
- Inspectors supported on-site inspections irrespective of the travel and safety restrictions but it was agreed that this will be requested only if needed
- It was agreed that any further actions will be discussed and agreed between inspectors and rapporteurs with final decision at ETF/CHMP
- Draft inspection request for an initial document desk review

The scope includes: Phase 3 N=5000 (Brazil/University of Oxford) and **Phase 1/2** N=2000 (South Africa/University of Witwatersrand)

ETF and CHMP adoption of the GCP inspection request required to initiate the proposed document desk review

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

Thank you for your attention

Further information

[redacted]

European Medicines Agency

Domenico Scarlattilaan 6 | 1083 HS Amsterdam | The Netherlands

https://www.ema.europa.eu/en

Follow us on **@EMA_News**

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

COVID-19 Vaccine BioNTech (mRNA Vaccine) Rolling Review

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

COVID-19 Vaccine BioNTech (mRNA Vaccine) Rolling Review

- Applicant: BioNTech Europe GmbH
- Rapp/Co-Rapp: SE/FR
- Rolling Review, pre-submission meeting 24th September, started 5th October
- Phase I/II in Germany

BNT162-01 Multi-site, Phase I/II, 2-Part, Dose-Escalation Trial Investigating the Safety and Immunogenicity of Four Prophylactic SARS-CoV-2 RNA Vaccines Against COVID-19 Using Different Dosing Regimens in Healthy Adults

- Phase II/III in Argentina, Brazil, South Africa, USA

A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Adults

33811 subjects enrolled: Argentina (5165 subjects enrolled in 1 site (15% of the total subjects), South Africa (35 subjects enrolled in 3 sites) , USA (26817 subjects enrolled in many sites), Brazil (1874 subjects enrolled in 2 sites).

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

COVID-19 Vaccine BioNTech (mRNA Vaccine) Rolling Review

- **GCP inspections**
  - Phase II/III inspected by the National Medicines, Food and Medical Technology Authority ANMAT (September 2020) single site that has enrolled 5165 subjects, 15% of the total subjects enrolled
  - Phase I/II, inspected by DE (2nd week of October) (local inspection)
- **International collaborative initiative**
  - FDA contacted for information
  - ANMAT to be contacted for information
- **GCP inspection assessment**
  - Sponsor/CRO inspection history to be checked
  - EMA Remote sponsor inspection? GCP document desk review?

A teleconference call with rapporteurs and inspectors planned on 23 October 2020 to discuss next steps

Classified as internal/staff & contractors by the European Medicines Agency

7. Sitzung Externer Krisenstab
Thema: Vorbereitung auf die COVID-19-Impfstoffzulassungen

Ort:	WebEx
Datum:	23.11.2020
Uhrzeit:	14:00 – 16:00 Uhr

Tagesordnung:

1) Aktueller Stand und vorgesehene Termine für die Einreichung der Datenpakete im Rolling Review [redacted]
   a. BioNTech
   b. Moderna
   c. Astra Zeneca

2) Stand der Terminplanung im Hinblick auf Entscheidungsfindung des CHMP [redacted]
   a. BioNTech
   b. Moderna
   c. AstraZeneca

3) Stand der Vorbereitungen der Chargenprüfung der COVID-19-Impfstoffe [redacted]
   a. BioNTech– insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Zulassung und ein geplantes Inverkehrbringen noch im Dezember 2020
   b. (Moderna)
   c. (AstraZeneca)

4) Stand der Vorbereitungen der Pharmakovigilanzprojekte für die COVID-19-Impfstoffe [redacted]

5) Bereitstellung einer Liste aller in der Zulassungs-/ Chargenprüfungs-prozess eingebundenen Experten der FG'e 2/1, 3/2 und ggf. S1 und Sicherstellung einer kontinuierlichen Erreichbarkeit ***Cichutek***

6) Erstellung einer Einsatzplanung bis nach den Weihnachtsferien inkl. Rufbereitschaft und Notdiensten an Wochenenden und Feiertagen ***Cichutek***

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Beschleunigte COVID-19 Impfstoffbereitstellung -7. Sitzung		
11.23.2020	14:00 – 16:00 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung: Klaus Cichutek, Stefan Vieths [redacted]	

Vorbemerkungen

Cichutek

- Am vorangegangenen Wochenende erreichte das PEI eine Anfrage des ST Steffen des BMG. BMG hatte über die deutsche Botschaft in Belgien die Information erhalten, dass es möglicherweise Schwierigkeiten bei der rechtzeitigen Erteilung eines GMP-Zertifikats für zwei Herstellungsstätten des COVID-19-Impfstoffs von BioNTech in den USA durch die belgische Behörde geben könnte. PEI wurde beauftragt, die Hintergründe sowie eventuelle Beschleunigungsmöglichkeiten in Erfahrung zu bringen. Offensichtlich hegte man die Befürchtung, dass das Fehlen dieser Zertifikate die Zulassung des Impfstoffs noch vor Mitte Dezember verhindern könnte. Daher besteht seitens der Politik der Wunsch, dass die Ergebnisse der Inspektionen der US Herstellungsstätten spätestens am 10.12.2020 vorliegen sollten.
  Hintergrund: Das firmeninterne Batch Release Testing soll auch für die in Europa vertriebenen Chargen dieses Impfstoffs zunächst in den USA erfolgen. Bislang liegt für die entsprechenden Betriebsstätten noch kein europäisches GMP-Zertifikat vor. Die belgische Behörde (FAMHP/FAGG/AFMPS) wurde von der EMA mit der Inspektion beauftragt und wird diese in der Form von *distant assesments* durchführen. Prof. Cichutek hat die Informationen zu den entsprechenden Planungen, die er von dem Leiter der belgischen Behörde, Xavier De Cuyper, erhalten hat, an das BMG übermittelt. Laut FAMHP besteht kein zeitliches Problem und die Inspektionsergebnisse werden rechtzeitig für die Zulassungsbewertung vorliegen.
- Das Datum 10.12.2020 hat den folgenden Hintergrund: Am **10.12.2020** soll das „Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee" (VRBPAC) der FDA im Hinblick auf die Erteilung einer *„emergency use authorization"* (EUA) in den USA für den COVID-19-Impfstoff von BioNTech tagen[1]. Politiker in Europa fürchten, dass an diesem Datum bereits eine EUA in den USA erteilt und daraufhin in den USA mit der Verimpfung begonnen werden könnte. Aus Sicht der Politik wäre es wünschenswert, wenn auch in Europa zu diesem Zeitpunkt eine Zulassung erfolgen und zügig mit der Impfung begonnen werden könnte. Es sei schwer vermittelbar, wenn ein in Deutschland entwickelter Impfstoff zuerst den US-Bürgern und erst später den Europäern zur Verfügung stehen würde. Gegenüber den Bundesländern fordert das BMG, dass zum 10.12.2020 die Impfzentren in den Bundesländern einsatzbereit sein sollen.
- Prof. Vieths ist ab sofort Ansprechpartner für alle Belange bezüglich Chargenprüfung von COVID-19-Impfstoffen.

1) Aktueller Stand und vorgesehene Termine für die Einreichung der Datenpakete im Rolling Review

[redacted]

a) BioNTech

- Das erste Datenpaket wurde bereits offiziell eingereicht und enthält die Daten zur *non-clinic*. Hier gab es keine *major objections*.
- Ein zweites Paket enthält Teile der Daten zur Qualität. Das Assessment durch Rapporteur und Co-Rappoteur, sowie peer-review Kommentierung hat stattgefunden. Es gab mehrere *major objections* (MO): [redacted]

[1] https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement

[redacted]

Am 24.11. findet dazu eine ad hoc Sitzung der BWP statt. [redacted] wird darüber an das BMG berichten (Siehe auch [redacted] Werk in Belgien / GMP/ Zulassung Impfstoff Covid19 Biontech).

- Die beiden Herstellungsstätten [redacted] sind durch die *distant assessments* der FAMHP abgedeckt. In [redacted] fehlt für [redacted] die Erweiterung der Leistungen zum *drug release* und in [redacted] der *drug substance*. Dazu steht das Unternehmen schon im Kontakt mit PEI. In Belgien (Puurs) findet die lipid nanoparticle formulation und Herstellung der [redacted] statt.
- [redacted].
- Nach aktuellem Stand wird die Herstellung der *drug substance* zunächst [redacted] stattfinden und die Abfüllung des *drug product* für die EU [redacted].

[redacted]

- Möglicherweise wird zu Beginn akzeptiert werden, dass das üblicherweise erforderliche *testing on importation* (Chargenprüfung von in nicht-EU Staaten hergestellten Produkten nach Annex 16 der GMP *guideline*[2]) nicht durchgeführt wird – es ist unklar, ob dies schriftlich fixiert ist. Für die *drug substance* ist kein testing notwendig, die Überprüfung findet am Endprodukt statt. Dies wäre bei Abfüllung in den USA der Fall. [redacted] klärt dies in der kommenden BWP Sitzung.
- Die entsprechenden Tests sind bisher weder in DE noch in BE etabliert.

b) Moderna

- Bisher wurden nur Daten zur *non-clinic* eingereicht. Ende November wird ein erster Teil zur Qualität und Anfang Dezember die klinischen Daten erwartet. Die Datenpakete, die vorliegen, werden aktuell im Fachgebiet 2/1 bewertet, da das PEI Rapporteur für diesen Impfstoff ist.

c) AstraZeneca

[redacted]

- Bisher liegen kleinere, noch sehr unvollständige Datenpakete zur *non-clinic* vor.
- Zum 4.12.20. wird ein größeres Paket zur Qualität erwartet.
- Nach persönlicher Einschätzung von [redacted] kann frühestens in ca. 3 Wochen mit einer Einreichung der klinischen Daten gerechnet werden.
- Erläuterungen zum aktuellen *press release* von AstraZeneca:
  Die gemeldete Wirksamkeit von 70% errechnet sich aus Daten von zwei Studien (i) 90% und ii) 62% *efficacy*) in denen 130 COVID-19 Fälle gemeldet wurden.

  Es wurden unterschiedliche Dosis- und Impfschemata angewandt, z.T. wurde zunächst eine halbe Dosis und anschließend eine volle Dosis verabreicht. Die Verabreichung der halben Impfdosis erfolgte irrtümlicherweise aufgrund einer fehlerhaften Titerbestimmung des Testimpfstoffes und war nicht im Studiendesign vorgesehen.

  i) Studie COV002[3]: Diese Studie war ursprünglich eine kontrollierte Wirksamkeitsstudie und wurde in eine kontrollierte Dosisfindungsstudie umgewandelt. Insgesamt gibt es 30 Studienarme, die unterschiedliche Kombinationen verschiedener Impfstoffkonzentrationen ein- oder zweimalig erhalten haben.

  ii) Studie COV003[4]: Diese Studie ist eine kontrollierte Wirksamkeitsstudie in der eine ein- und eine zweimalige Impfung untersucht wird. Die Impfintervalle liegen wischen 4-12 Wochen. Diese Studie wurde aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungsmeldungen zwischenzeitlich unterbrochen.

[2] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf
[3] NCT04400838
[4] NCT04536051

Das Zusammenfassen der Wirksamkeit beider Studien kann legitim sein, abhängig vom verwendeten statistischen Modell. [redacted].

2) Stand der Terminplanung im Hinblick auf Entscheidungsfindung des CHMP

[redacted]

- Eine definitive Aussage zur Terminplanung ist im *rolling review* Verfahren nur bedingt möglich. Die Datenpakete werden in Wellen (3-4 pro Produkt) eingereicht, die theoretisch den jeweiligen Bereich komplett abdecken sollten. Zusätzlich werden per Eudralink vorab Pakete eingereicht, die nicht als offizielle Einreichung gelten, aber vorab Rapporteur und Co-Rapporteur vom Antragsteller zur Verfügung gestellt werden, damit diese auf der Basis mit der Bewertung schon einmal beginnen können.
- Ab avisierter offizieller Einreichung einer Welle wird ein Vorschlag für einen Zeitplan zur Diskussion und Erstellung der Fragenliste erstellt. Dieser wird aber flexibel geändert, wenn sich der Einreichungszeitpunkt der Datenpakte verändert.
- Üblicherweise erfolgt eine Komplettbewertung einer Welle und es ergeht ein Fragenkatalog an den Antragsteller. Unklar ist, ob die Antworten synchron mit den weiteren Wellen eingereicht werden.

[redacted]

- Vermutlich gibt es keine Synchronisierung der Bewertung der Fragen-Antwort-Pakete mit den Wellen, dies war zumindest im Fall des Schweinegrippe-Impfstoffes 2009 so. Seinerzeit wurden die Fragen-Antwort-Pakete unabhängig von den Wellen bewertet.

a) BioNTech

- Zu BioNTech ist [redacted] kein Gesamtplan bekannt.
- Eine abgeschlossene Bewertung bis zum 10.12.20 wäre eine extreme Herausforderung, da die klinischen Daten bisher noch nicht vorliegen und mind. 2-3 Wochen zur seriösen Bewertung eines Datenpakets benötigt werden. Weitere Details zu einem möglichen Zeitplan, siehe [redacted] [redacted] Werk in Belgien / GMP/ Zulassung Impfstoff Covid19 Biontech

b) Moderna

- Hier ist das PEI-Rapporteur, daher sind genauere Planungen bekannt.
- Die erste Welle erfolgte am 13.11.20, Diskussion und Interimreport zum 7.12.20
- Die zweite Welle ist für den 30.11.20 avisiert, Diskussion und Interimreport zum 24.12.20
- Die dritte Welle ist für den 7.12.20 avisiert, Diskussion und Interimreport zum 14.01.21.
- Der Plan wird laufend an die tatsächlichen Einreichungstermine angepasst.

[redacted]

- Das FG bewertet aktuell die non-clinic und ist auf die Einreichung der Qualitätsdaten vorbereitet.

[redacted]

- Die *Advance Purchase Agreement* (APA)-Verhandlungen auf EU-Ebene für den Moderna-Impfstoff gestalten sich derzeit noch sehr zäh. Beispielsweise gibt es noch keinen EU-konformen Vertragsentwurf.

c) AstraZeneca

- Zum Terminplan sind [redacted] keine Details bekannt.

Diskussion

Alle Teilnehmer/innen

[redacted]

- Sollten zur letzten CHMP Sitzung vor Weihnachten nicht alle Bewertungen komplett vorliegen, wird es einen Notfallplan mit zusätzlichen ad hoc Sitzungen des CHMP geben.
  Es kann keine Zulassung ohne Bewertung der Daten erfolgen.

Cichutek:

- Herr Cichutek bittet [redacted] darum in ihrem Bericht an das BMG ([redacted] Werk in Belgien / GMP/ Zulassung Impfstoff Covid19 Biontech) zur BWP Sitzung auch die Unwägbarkeiten und Risiken einer „Schnellzulassung" aufzuführen.
- In den USA könnte mit einer *emergency use authorization* ohne das Vorliegen des kompletten klinischen Datensatzes aufgrund von geschätzten Wirksamkeitsdaten geimpft werden.

[redacted]

- Wenn die Daten von BioNTech erst kurzfristig vorliegen, kann zum 10.12.2020 keine gründliche Risiken-Nutzen-Analyse durchgeführt werden.
- Die *emergency use authorization* in den USA ist keine Zulassung, eine solche wird in den USA für März/April 2021 erwartet.
- [redacted]

[redacted]

- Eine Zulassung ohne Bewertung des kompletten Datensatzes würde der öffentlich getätigten Aussage widersprechen, dass PEI keine Abstriche bei der Bewertung akzeptiert und möglicherweise das Vertrauen der Öffentlichkeit in COVID-19 Impfstoffe erschüttern.

[redacted]

- Die MO betreffen essentielle Punkte und eine Zulassung ohne komplette Bewertung wäre unseriös. [redacted] erinnert an das Versprechen: „sicher und schnell".

[redacted]

- Eine komplette und seriöse Prüfung ist die Funktion des PEI.

Vieths:

- Ist ein Inverkehrbringen ohne Zulassung nach MedBVSV durch BMG denkbar?

Cichutek:

- Vermutlich nicht, deshalb der Druck hinsichtlich der Zulassung. PEI muss deutlich die Unwägbarkeiten und Risiken einen solchen Vorgehens darstellen.

3) Stand der Vorbereitungen der Chargenprüfung der COVID-19-Impfstoffe

[redacted]

a) BioNTech

- Hier konkretisieren sich die Planungen insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Zulassung und ein geplantes Inverkehrbringen noch im Dezember 2020.
- Seit Donnerstag (19.11.20) liegen erste Proben im PEI vor. Erste Tests werden aufgesetzt. Noch ist kein genauer Zeitplan möglich.

- Es gibt hier eine enge Zusammenarbeit mit dem belgischen OMCL. Ein Teil der Tests wird auch für Belgien immer am PEI (3/1) durchgeführt werden, da dort keine Möglichkeit zur Gelektrophorese besteht.
- Das benötigte Gerät für die Kapillarelektrophorese kann im Haus leihweise genutzt werden und Anfang 2021 kann ein Gerät mit bewilligten COVID-Mitteln des BMG beschafft werden.
- Ob eine Zulassung erfolgen kann, wenn die Tests noch nicht stehen, muss zusammen mit dem EDQM entschieden werden.

Vieths:

- Eine Reinheit von [redacted] intakter RNA und Unklarheit über die Menge an *truncated* RNA ist suboptimal. Gibt es Tests zur Expression des Proteins?

[redacted]

- Es werden durchflusszytometrische Analysen mit [redacted] verwendet. Die RNA Integrität sieht vernünftig aus.

Cichutek:

- Zum 10.12.20 müssen die Tests (vergleichbar mit denen der Firmen) einsetzbar sein. Eine Validierung und Zertifizierung kann nachgezogen werden.
- BioNTech könnte [redacted] nach der Zulassung ausliefern, die Chargenprüfung muss parallel dazu laufen. Wenn nötig muss jetzt für entsprechende Unterstützung gesorgt werden.

4) Stand der Vorbereitungen der Pharmakovigilanzprojekte für die COVID-19-Impfstoffe

[redacted]

- Das App-Projekt SafeVac läuft nach Zeitplan. Die Texte der App und für die Flyer sind fertiggestellt. Das ITZBund ist mit dem Mandanten umgezogen, deshalb stehen dort noch Prüfungen und Tests an. In der KW51 wird seitens des ITZBund ein Sicherheitstest durchgeführt.

  Die Ethikkommission hat zur Studie am 17.11. getagt, ein Votum steht noch aus.

  Der Bundesdatenschutzbeauftragte wurde kontaktiert, um die Dringlichkeit des Vorhabens deutlich zu machen. Das BMG hat darum gebeten, auch das BSI in die Planungen einzubeziehen. Auch dies wurde hausintern bereits angestoßen.

  1 Mio. Flyer (L3) zur App werden an die Impfstellen der Länder verschickt. **Hierzu fehlt noch die Information über die Adressen der Impfstellen/-zentren**. Weitere Verbreitung erfolgt über Homepage, Ärzteblatt etc.

  Ab 18.12.20 wäre die App im Store frühestens herunterladbar – abhängig von der Zustimmung des Bundesdatenschutzbeauftragten.
- Die Effektivitätsstudie mit dem RKI ist genehmigt und beginnt im 2. Quartal 2021. Die Organisation startet Anfang 2021 (Kliniken, study nurses rekrutieren).
- Die Sicherheitsstudie mit den Krankenkassen soll im 2. Quartal 2021 beginnen. Aktuell werden die Vertragsdetails bzgl. Mehrwertsteuerpflicht mit Z2 ausgehandelt.
- Eine Studie zu Schwangeren ist geplant. Hier wurde ein entsprechender Antrag beim BMG eingereicht, der bislang aber noch nicht bewilligt wurde.
- Eine Studie zur Impfung in Senioren- und Pflegeheimen ist zusammen mit Rheinland-Pfalz geplant.
- Die Daten zum Impfquotenmonitoring werden aus dem RKI frühestens Anfang 2021 an das PEI übermittelt werden können. Grund ist ein verspäteter Beginn der Softwareprogrammierung durch die Bundesdruckerei.
- Ein direkter Austausch mit AkdÄ ist geplant, um emotionaler Kritik aus Fachkreisen vorzubeugen.

- Ein direkter Austausch mit BioNTech ist geplant (Telco kommende Woche), um über die Rolle des PEI und die Anforderungen an BioNTech bzgl. Pharmakovigilanz zu informieren, da hier wenig Erfahrung vorliegt.
- Mit Änderung des IfSG ist es jetzt auch möglich, Daten von der Kassenärztlichen Vereinigung zu verarbeiten. Dazu wird jedoch auch Hardware, Software und Personal benötigt.

Vieths:

- Die Fachaufsicht hat Ressortforschungsprojekte für 2021-2023 abgefragt, die Herr Vieths in Zusammenarbeit mit [redacted] zusammenstellen wird. Dort könnte noch ein entsprechendes Projekt eingetragen werden. [redacted] wird Kontakt mit [redacted] aufnehmen.

[redacted]

- Die Personallage in der Pharmakovigilanz ist hinsichtlich der zu bewältigenden Aufgaben eher schlecht. Es fehlt an Medizinern mit Expertise zu Impfstoffen und Postmarketingstudien, die kurzfristig einsatzfähig sind.

Cichutek:

- Wenn nötig muss geeignetes Personal aus dem Haus rekrutiert werden, dass nicht mit COVID-19 befasst ist.

5) Bereitstellung einer Liste aller in der Zulassungs-/ Chargenprüfungsprozess eingebundenen Experten der FG'e 2/1, 3/2 und ggf. S1 und Sicherstellung einer kontinuierlichen Erreichbarkeit
6) Erstellung einer Einsatzplanung bis nach den Weihnachtsferien inkl. Rufbereitschaft und Notdiensten an Wochenenden und Feiertagen

Cichutek

- Damit es in der Weihnachtszeit und zwischen den Jahren nicht zur Verzögerungen kommt, soll mittels einer Abfrage über die AL und FGL eine Liste aller wichtigen Personen fürCOVID-19-relevante Themen in EMA, CHMP, Chargenprüfung, Pharmakovigilanz etc. inkl. deren Expertise und geeigneten Vertretern erstellt werden.
- Vertretungsregelungen / Benennung eines Experten in den einzelnen Gremien (CHMP, PRAC etc.) müssen geklärt sein, falls es zu unerwarteten, z.B. krankheitsbedingten, Ausfällen kommen sollte, damit die adäquate Vertretung des PEI in diesen wichtigen Gremien auch dann sichergestellt ist.*)
- Weiterhin bittet Herr Cichutek um eine Einsatzplanung für die oben genannte Zeit in den jeweiligen Bereichen.

*) **Post Meeting Note**: [redacted] hat die Vertretungsregelung bei Ausfall des kooptierten CHMP-Mitglieds bei der EMA angefragt und folgende Antwort erhalten:

*„**Scenario a)** If a co-opted member would die, then the rapporteurships need to be reallocated in the same way as when a member/alternate would leave the committee for any other reason. For co-opted members there are no alternates, but in CHMP, the advantage is that the co-opted members so far always have been NCA staff members. The easiest, most convenient way for all would indeed be that the member/alternate from the member state of the co-opted member takes over the rapporteurship, with as you say support from PEI experts.*

It should however be noted that it is not a given that the new co-opted member will be from PEI again in this particular case. The normal process of co-opted member appointment should be followed (selection of area of expertise, call for expression of interest, election). A new co-opted member from PEI would facilitate things of course.

***Scenario b)** during remote meetings in a crisis mode. In the absence of an alternate, the co-opted member can provide a proxy to another member, if this is considered important for voting.*

In principle, the (co-opted) member should be present when he/she invites his/her experts to participate. But in the exceptional situation, the experts could indeed present the dossier on behalf of the co-opted member. They however will not be able to vote on behalf of the co-opted member.

The Co-Rapporteur could indeed also take the lead for individual products. Alternatively, the German member/alternate could take the lead. I think this should be considered when it would happen."

Diskussion zu begleitenden Öffentlichkeitsarbeits-/Aufklärungsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Zulassung der COVID-19-Impfstoffe

Alle Teilnehmer/innen

Cichutek:

- Es sollte Transparenz bzgl. der Technologien, die den Impfstoffen zugrunde liegen, hergestellt werden, um möglichen Vorbehalten entgegenzuwirken.

[redacted]

- Es gibt verschiedene Themenbereiche, zu denen Fragen z.B. nach Vorträgen in Fachkreisen kommen.
- In L3 gibt es bereits einen Katalog generischer Fragen zur Sicherheit von Impfstoffen.
- Vorschlag: [redacted] & L3 erstellen (mit Unterstützung aus Abteilung 2) eine konsolidierte Liste, die zirkuliert wird.
- Es gibt bereits ein entsprechendes WHO Manual zu Risiken von Impfstoffen, das [redacted] an den ext. Krisenstab senden wird.

Beschlüsse

Alle

Aufgaben		Zuständige Person	Termin
1)	Bericht über Ergebnisse BWP Sitzung vom 24.11.20 an BMG	[redacted]	erledigt
2)	Verfügbarkeit Kapillarelektrophoresegerät für Chargenprüfung abfragen	Stefan Vieths	
3)	Absprache zu möglichem Ressortforschungsprojektvorschlag bzgl. Daten der KBV mit [redacted]	Stefan Vieths / [redacted]	
4)	Abfrage zur Expertenliste und Feiertagseinsatzplanung	[redacted] / L1	erledigt
5)	Erstellung konsolidierte Version FAQ zu COVID-19 Impfstoffen für Umlauf im ext. Krisenstab	L3/[redacted]	

Sondersitzung Erweiterter Externer Krisenstab Thema: Vorbereitung auf den Start der COVID-19-Impfkampagne mit Comirnaty

Ort:	WebEx
Datum:	21.12.2020
Uhrzeit:	11:00 – 12:30 Uhr

Tagesordnung:

1) Aktueller Stand der Chargenfreigabe [redacted]
   - Wie viele Chargen à wie viel Dosen befinden sich aktuell in der Prüfung?
   - Erfolgt am Tag der Erstzulassung am 22.12.2020 auch die Freigabe von Chargen? Wie ist die Zeitplanung für die Freigabe? Alle gleichzeitig oder nacheinander?
   - Welche Informationen können an das EMRN wann übermittelt werden?
   - Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

2) Aktueller Stand SafeVac-App [redacted]
   - Google Play Store/Apple Store
   - Bundesdatenschutzbeauftragter
   - Testphase
   - Wann wird die App für die Geimpften zur Verfügung stehen?
   - Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

3) Aktueller Stand Fach- und Patienteninformation [redacted]
   - Linguistic check im Zeitplan? Werden die Informationen in deutscher Sprache zum 27.12.2020 über den QR-Code verfügbar sein?
   - Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

4) Aktueller Stand Kommunikationsmaßnahmen [redacted]
   - Welche Kommunikationsmaßnahmen sind wann geplant – gemeinsam mit BMG und nur PEI?
   - Webpage-Meldung zum Zeitpunkt der Zulassung sowie der nationalen und OMCL-Chargenfreigabe
   - Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

5) Informationsbedarf der Verwaltung hinsichtlich bereitzustellender Dienste in den Weihnachtsferien und an den Feiertagen [redacted]

6) Stand Assessment des Moderna-Covid-Impfstoffs [redacted]

- Zeitplan
- Besonderheiten

7) Möglichkeiten der Erweiterung der Herstellungskapazitäten für den BioNTech COVID-Impfstoff ***Vieths,*** [redacted]

8) Verschiedenes ***Cichutek***

Sondersitzung Erweiterter Externer Krisenstab Thema: Vorbereitung auf den Start der COVID-19-Impfkampagne mit Comirnaty

Ort: WebEx

Datum: 21.12.2020

Uhrzeit: 11:00 – 12:30 Uhr

Tagesordnung:

1) Aktueller Stand der Chargenfreigabe [redacted]

- Wie viele Chargen à wie viel Dosen befinden sich aktuell in der Prüfung?
- Erfolgt am Tag der Erstzulassung am 22.12.2020 auch die Freigabe von Chargen? Wie ist die Zeitplanung für die Freigabe? Alle gleichzeitig oder nacheinander?
- Welche Informationen können an das EMRN wann übermittelt werden?
- Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

Ergebnisse:

- Alle im PEI vorliegenden Batches (11) sind experimentell getestet und in liegen innerhalb der Spezifikationen
- Die Größe der einzelnen Chargen wird erst im Antrag der Firma genannt werden
- Der von BioNTech bisher kommunizierte Zeitplan (22.12. 3 batches, 23.12. 2 batches, 28.12. 3 batches, 29.12. 2 batches, 4.1. 1 batch) kann als forecast schon an den EMRN Verteiler kommuniziert werden. Änderungen seitens BioNTech sind aber durchaus möglich.
- PEI kann bei Eingang des Antrags und Vorlage aller entsprechenden Dokumente innerhalb weniger Stunden die Freigabe erteilen (sequentiell für die jeweiligen Chargen).
- Die Information zur Freigabe (Zeitpunkt, Chargennummern, Anzahl der Dosen) wird unverzüglich an L1 weitergegeben werden, um dies zeitnah an das EMRN kommunizieren zu können.

2) Aktueller Stand SafeVac-App [redacted]

- Google Play Store/Apple Store
- Bundesdatenschutzbeauftragter
- Testphase

- Wann wird die App für die Geimpften zur Verfügung stehen?
- Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

Ergebnisse:

- Die App ist vom Apple App Store akzeptiert; Google Playstore prüft noch. Eine positive Rückmeldung wird zeitnah erwartet. → [redacted] und [redacted] informieren den Präsidenten am 22.12. morgens über den Stand der Dinge hierzu.
- Bzgl. Bundesdatenschutz fehlt noch ein Vertrag mit dem ITZ Bund. Es wird erwartet, dass dieser bis 22.12. fertig gestellt ist. Alle anderen Punkte können nachgereicht werden.
- Die App wird mit der Stunde der Zulassung des Impfstoffes freigeschaltet werden.
- Die durch das ITZ initiierten IT-Sicherheitsmaßnahmen haben dazu geführt, dass ein Lastentest der App nicht zufriedenstellend ausfiel. → [redacted] und [redacted] treten dazu in Kontakt mit dem ITZ

---

3) Aktueller Stand Fach- und Patienteninformation [redacted]

- Linguistic check im Zeitplan? Werden die Informationen in deutscher Sprache zum 27.12.2020 über den QR-Code verfügbar sein?
- Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

Ergebnisse:

- Der linguistic check wird bis 22.12.2020 11:00 abgeschlossen sein und die Informationen werden dann nachmittags auf der Website der EC verfügbar gemacht werden.

---

4) Aktueller Stand Kommunikationsmaßnahmen [redacted]

- Welche Kommunikationsmaßnahmen sind wann geplant – gemeinsam mit BMG und nur PEI?
- Webpage-Meldung zum Zeitpunkt der Zulassung sowie der nationalen und OMCL-Chargenfreigabe
- Fehlt noch etwas PEI-seitig oder seitens Dritter?

Ergebnisse:

- Die Kommunikation findet im Austausch und nach den Vorgaben von BMG und EMA statt. Informationen des PEI fließen dabei in das Informationsangebot des BMG mit ein.
- Ein Presse-Briefing mit Herrn Cichutek, [redacted] und [redacted] soll für die KW 53 (voraussichtlich 29.12.) geplant werden, um dem hohen Informationsbedarf seitens der Medien und der Öffentlichkeit nachzukommen.
- PEI wird zusätzlich zu den Informationen der EMA zur Sicherheit der Impfstoffe (im Besonderen Comirnaty und Spykevax) weitere Details

veröffentlichen (z.B. zu den zu erwartenden Impfreaktionen, die deutlich stärker ausfallen als z.B. bei Grippeimpfungen und zu den Fällen von anaphlylaktoiden Reaktionen, die in UK aufgetreten sind).

- Es werden mehrere Hotlines eingerichtet, u.a. zur App SafeVac sowie eine Bürger-Hotline, die drei Stunden täglich verfügbar ist.

---

5) Informationsbedarf der Verwaltung hinsichtlich bereitzustellender Dienste in den Weihnachtsferien und an den Feiertagen [redacted]

Ergebnisse:

- Alle Mitarbeiter, die Rufbereitschaft haben, werden durch Z1 über die damit im Zusammenhang stehenden Rechte und Pflichten informiert werden (Versand zwischen 22. und 23.12.2020).
- Die Führungskräfte sind angehalten, dies ebenfalls im direkten Austausch den entsprechenden Mitarbeitern zu kommunizieren.

---

6) Stand Assessment des Moderna-Covid-Impfstoffs [redacted]

- Zeitplan
- Besonderheiten

Ergebnisse:

- Folgender offizieller Zeitplan ist vorgesehen:
  6.1.21 CHMP opinion
  7.1.21 24h standing committee
  8.1.21 EC decision notification

- Folgender interner Zeitplan ist vorgesehen:
  22.12.2020 TC mit dem Hersteller, in der schon erste Fragen geklärt werden können
  31.12.20 wird PEI eine mit CoRapp (Österreich) abgestimmte Fragenliste versenden
  4.1.21 final overview (letzte Fragen können geklärt werden)

- Bisher zeichnen sich keine *major objections* ab.

---

7) Möglichkeiten der Erweiterung der Herstellungskapazitäten für den BioNTech COVID-Impfstoff ***Vieths,*** [redacted]

Ergebnisse:

- BioNTech hat gegenüber BMG die Möglichkeit in Aussicht gestellt, dass durch die zügige Aufnahme weiterer Herstellungsstätten und

Lieferanten für die Lipide in die EU-Zulassung die Produktionskapazität für die EU zeitnah signifikant erhöht werden könnte.

- PEI hatte hierzu am 18.12. eine WebEx-Besprechung mit BioNTech-Vertretern, in der die verschiedenen Optionen diskutiert wurden. Es ist allerdings noch nicht abschließend geklärt, wie der Genehmigungsprozess für solche „variations“ von üblicherweise 60-90 Tagen beschleunigt werden kann. Eine Möglichkeit wäre die Anwendung des *exceptional change management process* (ECMP), der sich auf COVID-19-Therapeutika bezieht, auch auf Impfstoffe. Das BMG ist informiert.

---

8) Verschiedenes

Cichutek

Erweiterter Externer Krisenstab
Thema: Beschleunigung der Durchimpfung der Bevölkerung gegen COVID-19

Ort:	WebEx
Datum:	04.01.2021
Uhrzeit:	14:00 – 15:30 Uhr

Tagesordnung:

1) Einführung ***Cichutek***

2) Möglichkeiten des Inverkehrbringens des Impfstoffs von AstraZeneca [redacted]
   a) Bedingte Zulassung in der EU: Mögliche Timelines, Altersbeschränkungen?
   Bitte BMG Herr Spahn: PEI wird gebeten, die Datengrundlage für die Genehmigung bestimmter Altersgruppen (E-Mail vom Wochenende) zu sichten
   b) Beschaffung und Inverkehrbringen in Deutschland nach MedBVSV: Anforderungen an die Datenlage, Auflagen im Hinblick auf Nachverfolgung und Datengenerierung

3) Möglichkeit der Erhöhung der Dosenanzahl von Comirnaty (BioNTech) ***Vieths,*** [redacted]
   a) Beschaffung von nicht von der EU-Zulassung abgedeckten Comirnaty-Dosen: Wie viel innerhalb welches Zeitraums?
   b) Änderung der Zulassung von 5 Dosen auf 6 Dosen: Genehmigung der Variation der Zulassung durch EMA am 04.01.2021 erteilt?
   c) Einbindung zusätzlicher Herstellungsstätten Welche Herstellungsstätten kommen in Frage? Timelines? Anzahl zusätzlicher Dosen (bis wann?)

4) Beschleunigung der Zulassung weiterer COVID-19-Impfstoffkandidaten – auch ohne umfassende Daten [redacted]
   a) Welche Impfstoffkandidaten kämen in Frage?
   Janssen/J&J? CureVac? Weitere?
   b) Auf welche Daten könnte bei den jeweiligen Impfstoffkandidaten notfalls verzichtet werden (z.B. durch Analogie zu bereits zugelassenen Impfstoffen)?

5) Änderung des Impfschemas durch Zweitimpfung 3-6 Monate nach Erstimpfung [redacted]
   a) Welche Möglichkeiten gibt es?
   b) Chancen und Risiken dieser Möglichkeiten

6) Kommunikation Moderna-Impfstoffzulassung diese Woche [redacted]
   a) Wirksamkeit und Sicherheit
   b) Vergleich Moderna- mit Biontech/Pfizer-Impfstoff?

7) Verschiedenes ***Cichutek***

Hintergrundinformationen:

Stand der Diskussion gestern **zur verzögerten Zweitimpfung mit dem Biontech/Pfizer-Covid-Impfstoff**:

- Es gibt keine (robusten) Daten, die eine Verschiebung der zweiten Dosis z. B. auf ein Zeitfenster von 6 Monaten begründen könnten. Gegenwärtig sind gerade mal Daten für einen 2-Monate Follow-up verfügbar. (Anmerkung [redacted] Das Follow-up bezieht sich aber auf das 2-Dosenschema, es gibt keine Daten zu einem 0,6 Monate Impfschema)
- Nach nur einer Dosis ist eine kurzzeitige Schutzwirkung nachweisbar; allerdings geringer als nach zwei Dosen (Anmerkung [redacted] Die Studienteilnehmer wurden ja fast alle zum zweiten Mal geimpft, daher kann man eigentlich nur von einer kurzzeitigen Schutzwirkung sprechen)
- Die Immunogenität von nur einer Dosis ist deutlich schlechter.
- Über die Dauer der Immunantwort/Schutzwirkung nach nur einer Dosis gibt es zum jetzigen keinerlei verlässlichen Daten. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Schutzwirkung nach nur einer Dosis – insbesondere in den gegenwärtig prioritär geimpften Personen >80 Jahren – nur unzureichend ist. (Anmerkung [redacted] Die Datenlage zur Schutzwirkung von > 80 Jahre alten Personen ist selbst für das Zweidosenschema gering, siehe die Zahlen, die [redacted] zirkuliert hat. Im Grunde wird derzeit u.a. eine Gruppe geimpft, für die wir keine (Pflegeheimbewohner) oder doch sehr wenige Daten aus klinischen Prüfungen haben; noch gravierender ist es doch dann, wenn diese Personen dann auch noch mit einem 0,6 Monatsschema geimpft werden sollten)
- Es ist ebenso nicht völlig auszuschließen, dass die Immunantwort nach nur einer Dosis qualitativ wie quantitativ suboptimal/zu schwach ist und somit das Risiko von ADE/ERD erhöht sein könnte, z. B. durch ein ungünstigeres Verhältnis von neutralisierenden und nicht-neutralisierenden Antikörpern
- FAZIT: die zweite Impfung sollte mit Verweis auf 5.1 der SmPC möglichst in einem Abstand von 19 bis 42 Tagen nach der ersten Impfung erfolgen – so wie von den klinischen Studien abgedeckt

ABER: dies ist die Entscheidung der STIKO und politisch brisant – wir können hier bestenfalls die relevanten Daten nochmals aufzeigen!! (Anmerkung [redacted] Ich sehe keine Evidenz für einen derartigen off-label use, wenn sich die STIKO dafür entscheidet, sollte dies mit entsprechenden klinischen Prüfungen zur Immunogenität und Wirksamkeit begleitet werden. Sofern diese ohne entsprechende Evidenzgenerierung passiert, könnte dies bei ersten Meldungen über Komplikationen/ Nicht-Wirksamkeit der gesamten Impfkampagne schaden und den Impfstoff diskreditieren).

Einschätzung der US-FDA **zu einer EUA des AstraZeneca-Impfstoffs:**

The information that we have received from Astra Zeneca to date has indicated that following a single dose of the vaccine there is [redacted] efficacy. The story regarding the second dose leading to [redacted] efficacy [redacted]. Additionally, looking

at the data set presented to the UK, [redacted]

All of the above is in the setting of:

1) A large phase 3 trial by Astra Zeneca that is ongoing in the US, and that should read out in the not too distant future
2) [redacted]
3) Impending completion of a phase 3 trial with another non-replicating viral vectored vaccine (Janssen/J&J) that was deliberately studied from the start as a single dose in a large (n=44,000) well designed randomized trial.

[redacted]

[redacted]

Betreff: Sinusvenenthrombose nach AstraZeneca-Impfung
Ort: Webex Online

Beginn: Fr 12.03.2021 16:00
Ende: Fr 12.03.2021 17:00

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Besprechungsorganisation

Organisation: Cichutek, Klaus
Erforderliche Teilnehmer: Cichutek, Klaus; Vieths, Stefan; [redacted]

Optionale Teilnehmer: [redacted]

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

aufgrund erneuter Vorkommnisse nach Impfung mit AstraZeneca bittet Herr Cichutek Sie um eine kurzfristige Besprechung per WebEx, um weitere Schritte zu besprechen.

Mit freundlichen Grüßen
[redacted]***DEN TEXT NACH DIESER ZEILE NICHT LÖSCHEN ODER ÄNDERN***

Klaus Cichutek hat dieses WebEx-Meeting angesetzt.

Sinusvenenthrombose nach AstraZeneca-Impfung
Gastgeber: Klaus Cichutek

Treten Sie dem WebEx-Meeting bei oder starten Sie das Meeting zum geplanten Zeitpunkt über folgenden Link:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=e607d628812ce3ca6d9181c2e795b959

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer: 991 480 235
Meeting-Passwort: (Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
991 480 235

Gastgeber, benötigen Sie Ihren Zugangscode oder Ihre Kennnummer? Gehen Sie auf die Seite "Meeting-Informationen":
https://onlinemeeting.pei.de/orion/meeting/meetingInfo?MTID=174e421c160ceb9f1f7841b1f0264497

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?
https://www.pei.de/DE/service-navi/impressum/impressum-node.html

[redacted]

Betreff:	COVID-19-Impfung mit AstraZeneca-Impfstoff
Ort:	Webex Online
Beginn:	Fr 12.03.2021 18:00
Ende:	Fr 12.03.2021 19:00
Serientyp:	(Keine Angabe)
Besprechungsstatus:	Besprechungsorganisation
Organisation:	Cichutek, Klaus
Erforderliche Teilnehmer:	Cichutek, Klaus; [redacted] Thomas.Mueller[redacted]

Sehr geehrter Herr Müller, liebe KollegInnen,

hier der angekündigte Termin zur AstraZeneca-Impfung.

Mit freundlichen Grüßen
[redacted]
DEN TEXT NACH DIESER ZEILE NICHT LÖSCHEN ODER ÄNDERN

Klaus Cichutek hat dieses WebEx-Meeting angesetzt.

COVID-19-Impfung mit AstraZeneca-Impfstoff
Gastgeber: Klaus Cichutek

Treten Sie dem WebEx-Meeting bei oder starten Sie das Meeting zum geplanten Zeitpunkt über folgenden Link:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=1fdccfd94a40e3e2f688258223cb3a32

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer: 992 557 803
Meeting-Passwort: (Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
992 557 803

Gastgeber, benötigen Sie Ihren Zugangscode oder Ihre Kennnummer? Gehen Sie auf die Seite "Meeting-Informationen":
https://onlinemeeting.pei.de/orion/meeting/meetingInfo?MTID=a956228ae071921c280549c401cb0593

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?
https://www.pei.de/DE/service-navi/impressum/impressum-node.html

[redacted]

Betreff: WG: Gespräch zu AstraZeneca - Ereignisse und Statistik
Ort: CMS externe Videokonferenz

Beginn: Mo 15.03.2021 13:00
Ende: Mo 15.03.2021 14:00

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Zugesagt

Organisation: [redacted]1 BMG

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Bundesministerium für Gesundheit und das Paul-Ehrlich-Institut laden zu einem Fachgespräch per Videokonferenz über die thromboembolischen / thrombotischen Ereignisse ein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff aufgetreten sind. Die Einwahldaten finden Sie unten angehängt.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[redacted]
Leitungsbüro
Paul-Ehrlich-Institut
Tel.: 06103 77 1000
E-Mail: Leitung@pei.de

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
anbei die Einwahldaten:

Betreff: Gespräch zu AstraZeneca - Ereignisse und Statistik
Termindetails: Montag, 15. März 2021, 13:00 | 1 hr
Konferenz-ID: 764493
PIN: 7870

___EINWAHLOPTIONEN_____

Für BMG-Mitarbeiter*innen
Teilnahme vom Arbeitsplatz über Cisco Jabber:
- Öffnen Sie den folgenden Link: sip:764493@itk-bmg.de
- Geben Sie im Anschluss die PIN 7870 ein und bestätigen Sie mit #

Teilnahme mit einer Videokonferenzanlage:
- Wählen Sie die Rufnummer 764493
- Geben Sie im Anschluss die PIN 7870 ein und bestätigen Sie mit #

Für Teilnehmer*innen anderer Behörden
Teilnahme über einen Web-Browser (Google Chrome, Firefox, Safari):
- Öffnen Sie den folgenden Link: https://itk-bmg.de
- Geben Sie im Anschluss die Konferenz-ID 764493 und die PIN (Passcode) 7870 ein
- Bestätigen Sie mit "An Konferenz teilnehmen"

Teilnahme mit einer Videokonferenzanlage im IVBB:
- Wählen Sie die Rufnummer +49 30 88 66 01 441 76
- Geben Sie im Anschluss die Konferenz-ID 764493 ein und bestätigen Sie mit #
- Nach Aufforderung die PIN 7870 eingeben und mit # bestätigen

Teilnahme per Telefon:
- Wählen Sie die Rufnummer +49 228 941 4990
- Geben Sie im Anschluss die Konferenz-ID 764493 ein und bestätigen Sie mit #
- Nach Aufforderung die PIN 7870 eingeben und mit # bestätigen

Für externe Teilnehmer*innen
Teilnahme über einen Web-Browser (Google Chrome, Firefox, Safari):
- Öffnen Sie den folgenden Link: https://itk-bmg.de
- Geben Sie im Anschluss die Konferenz-ID 764493 und die PIN (Passcode) 7870 ein
- Bestätigen Sie mit "An Konferenz teilnehmen"

Teilnahme über das Protokoll SIP mit einer internetfähigen Videokonferenzanlage oder einem internetfähigen Videoclient (z.B. Ja
- Wählen Sie die Adresse sip:764493@itk-bmg.de
- Nach Aufforderung die PIN 7870 eingeben und mit # bestätigen

Teilnahme per Telefon:
- Wählen Sie die Rufnummer +49 228 941 4990
- Geben Sie im Anschluss die Konferenz-ID 764493 ein und bestätigen Sie mit #
- Nach Aufforderung die PIN 7870 eingeben und mit # bestätigen

Mit freundlichen Grüßen
i.A. [redacted]

_____

Büro des Abteilungsleiters 1
Thomas Müller
Bundesministerium für Gesundheit
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
Postanschrift: 11055 Berlin
Tel.: 030/18441-[redacted]
EMail: [redacted]
Sekr.-Postfach: 1@bmg.bund.de
www.bundesgesundheitsministerium.de
www.twitter.com/BMG_Bund
www.facebook.com/BMG.Bund
www.instagram.com/bundesgesundheitsministerium

Hinweis zu externen Links.
Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss.
Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im BMG können Sie de
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html entnehmen.

www.pei.de

Thrombozytopenisch-thrombotische Ereignisse nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff AstraZeneca

Experten Meeting

Übersicht der Meldungen bis 15.03.2021 aus Deutschland

- Bis 12-03.2021 ca. 1,4 Millionen Impfdosen verabreicht
- 8 Meldungen thromboembolische Ereignisse
  - 6 w, 2 m; MW Alter 49 Jahre (32 J – 80 J, Median 44 J)
  - TTO 0-1 Tag nach Impfung
  - N=2 MI, N=3 Lungenembolien, n=3 ischämische zerebrale Insulte
  - Kein Signal: Alternative Diagnosen, vorhandene Risikofaktoren, keine Bestätigung der Diagnose, TTO sehr kurz

- 8 Meldungen thrombotische Ereignisse mit Thrombozytopenie
  - 7 w, 1 m; MW Alter 38,3 Jahre (22 J – 48 J, Median 39 J)
  - 1 MI alternative Ursache COVID-19
  - 1 Fall einer zerebralen Blutung und peripheren Thrombosen (mündl. Übermittelt)
  - 6 Fälle (alle w) einer Sinusvenenthrombose TTO 4-14 d p.v.

Thrombotische Ereignisse + Thrombopenie, Fall 1

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Fatale Thrombose Sinus saggitalis superior, retrograde Stauungsblutung (MRT) und Thrombopenie (Nadir 16 G/L)
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	[redacted]
Diff. BB	[redacted]
Gerinnung	[redacted]
Infektionen	[redacted]
AutoAK	[redacted]
Fehlt	[redacted]

Fall 2

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Fatale Thrombose Sinus sagitalis superior, retrograde Stauungsblutung mit Ventrikeleinbruch, Hirnödem, Thrombopenie (Nadir 9 G/L)
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	[redacted]
BB	[redacted]
Gerinnung	[redacted]
Infektionen	[redacted]
Angiographie	[redacted]
Anmerkung	[redacted]

Fall 3

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Sinusvenenthrombose, zentrale Stauungsblutung, multiple periphere Thromben, Lungenarterienembolie, Thrombozytopenie (Nadir 23G/L)
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	[redacted]
BB	[redacted]
Gerinnung	[redacted]
Infektionen	[redacted]
Sons.Befunde	[redacted]

Fall 4

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Sinusvenenthrombose, Thrombozytopenie (75 G/L)
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	[redacted]
BB, Labor	[redacted]
Gerinnung bei Aufnahme	[redacted]
Infektionen	[redacted]
Anmerkung	[redacted]

Fall 5

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Sinusvenenthrombose, Thrombozytopenie (Nadir 60 G/L)
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	[redacted]
BB, Labor	[redacted]
Gerinnung bei Aufnahme	[redacted]
Infektionen	[redacted]
Anmerkung	[redacted]

Fall 6

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Sinusvenenthrombose, Thrombozytopenie (keine Angabe)
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	unbekannt
BB	unbekannt
Gerinnung bei Aufnahme	unauffällig
Infektionen	Nicht bekannt
Anmerkung	Nur minimale Information

Fall 7

Patient, Anamnese	[redacted]
UAW	Fatale zerebrale Blutung, Thrombozytopenie (22 G/L, Nadir 13 G/L), periphere Thromben
Verlauf	[redacted]
Entzündungs-parameter	[redacted]
BB	[redacted]
Gerinnung	[redacted]
Infektionen	[redacted]
Sons. Befunde	[redacted]

Sinusvenenthrombose Literaturdaten
Coutinho JM et al, The Incidence of Cerebral Venous Thrombosis. A Cross-Sectional Study Stroke. 2012; 43:3375-3377

Table 2 "Clinical and Radiological Manifestations"
aus: Couthino, JM et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study, Stroke (2012)

https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.671453

Incidence:
Overall:1.32/ 100.000/year (95 % CI 1.06-1.61)
Women 31-50 years of age: 2.78/100.000/year (95 % CI 1.98-3.82)

Observed versus Expected Analysis

- 1.471.238 Impfungen (Stichtag Freitag 12.3.2021)
- Annahme 1: Gleichmäßige Impfung in der Bevölkerung Inzidenz 1,31/ 100.000/Jahr
  - Erwartete Anzahl von Sinusthrombosen n=1 (SMR 8,06 (95 % CI 2,96-17,52)
- Annahme 2: 80 % der Impfdosen bei Frauen 50 Jahre und jünger Inzidenz 2,74/ 100.000/ Jahr
  - Erwartete Anzahl von Sinusthrombosen n= 1,3 (SMR 4,78 (95 % CI 1,76- 10,41)
  - Berechnung mit oberem 95 % CI ergibt keine wesentliche Änderung des Ergebnisses

Meldungen Norwegen

- Fall 1:
  - [redacted]: Sinusvenenthrombose Sinus sigmoideus und transversus und in der gesamten Vena jugularis, Thrombozytenzahl 27
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- Fall 2
  - [redacted]: 10 d p.v. letale kraniale Blutung, Thrombozyten 37
  - [redacted]
- Fall 3
  - [redacted]: 7 d p.v. Sinusvenenthrombose, Thrombozytopenie, beatmet

Meldungen dem Vereinigten Königreich

- Fall Sinusvenen Thrombose berichtet in der EUDRAVIGIALNCE Datenbank der EMA:

  - 1 Fall einer tödlich verlaufenden Sinusthrombose mit Thrombocytopenie bei einem Mann unbekannten Alters

  - 1 Fall einer Sinusthrombose bei [redacted] 2 Tage nach Impfung mit COVID-19 Vaccine AstraZeneca mit bekannten Risikofaktoren

Erweiterter Externer Krisenstab
Thema: Indikationserweiterung mRNA-Impfstoff für Kinder 5-11 Jahre

Ort:	WebEx
Datum:	15.11.2021
Uhrzeit:	16:30 – 18:00 Uhr

Tagesordnung:

1) Willkommen ***Cichutek***

2) Meinungsbildung zur Indikationserweiterung [redacted]
   a) Zusammenfassung aktuell vorliegender Informationen zur Indikationserweiterung, ggfs. zu Rapp AR
   b) Abstimmung einer PEI-Position

3) Datenlage zur Sicherheit und Effektivität Boosterimpfungen / Impfdurchbrüche
   a) Effektivität Immunogenität [redacted]
   b) Sicherheit

4) Zusammenfassung [redacted]

5) Verschiedenes
   a) COVID-19-relevantes Personal Weihnachten/Jahreswechsel

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Indikationserweitung Kinder 5-11 Jahre - VSnfD

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Indikationserweiterung mRNA-Impfstoff für Kinder 5-11 Jahre - 11.Sitzung		
11.15.2021	16:30 – 19:00 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Klaus Cichutek, Stefan Vieths [redacted]	

1) Vorbemerkungen

Cichutek

- Die Agenda wird von allen Teilnehmenden akzeptiert.
- Prof. Cichutek weist darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Meetings der entsprechende Assessment Report (AR) noch nicht vorliegt und daher die Diskussion auf Basis der bisher vorliegenden Informationen stattfindet.

2) Meinungsbildung zur Indikationserweiterung

[redacted]

a) Präsentation zum Dossier (5-11-jährige Comirnaty)(Folien siehe Anlage)

- Die vorgestellten Informationen stammen aus dem *clinical overview* des Antrags auf Indikationserweiterung für die Altersgruppe der 5-11-Jährigen.
- Die Begründung des Antragstellers für die Notwendigkeit der Indikationserweiterung auf diese Altersgruppe ist nicht sehr ausführlich und kaum mit quantitativen Informationen (zu Manifestationsindex, Schwere der COVID-19 Erkrankung, PIM-S/MIS-C und Langzeitfolgen der COVID-19-Erkrankung in der Altersgruppe) hinterlegt.
- Die Formulierung wurde im Vergleich zum zugelassenen Impfstoff geändert. Es ist unklar, ob diese bereits in der klinischen Prüfung für die Altersgruppe verwendet wurde.
- Durchgeführt wurde eine Phase I/II/III-Studie.
- Geprüft wurden 30µg Dosis und 10µg Dosis, wobei die 30µg Dosis aufgrund hoher Reaktogenität nicht weiterverfolgt wurde. Die Gründe für die erhöhte Reaktogenität sind bisher nicht bekannt (30µg ist für Adoleszente zugelassen).
- Zulassung aufgrund von Immunobridging-Daten (Nicht-Unterlegenheit in *geometric mean titre* im Vergleich zu Kohorte 16-25 Jahre und *seroresponse* gezeigt) beantragt.
- Wirksamkeitsanalysen sind nach Auftreten von 22 COVID-19-Fällen geplant. Diese Fallzahl war zum data lock Datum (6.9.2021) nicht erreicht.
- Für die Sicherheitsanalyse (Phase II/III) wurden 1518 Teilnehmer betrachtet, die die 10µg Dosis erhalten haben. Das Follow-up erfolgte 2 Monate nach Dosis 2 (95% hatten das Follow-up nach 2-3 Monaten)
- Das Bild der Reaktogenitätsdaten ist ähnlich dem Bild in der Kohorte der Adoleszenten.
- Kein Todesfall, keine Anaphylaxie, Lymphadenopathie 0,9% vs. 0,1% bei Placebo, 1 Fall von kurzzeitigem, mildem Brustschmerz
- Die Nutzen/Risiko Abwägung, auch vor dem Hintergrund eines Übersichtsartikels hierzu soll diskutiert werden (Zimmermann et al., 2021 Arch Dis Child).[1] (siehe dazu auch Folie 14 der angehängten Präsentation.

[1] https://adc.bmj.com/content/early/2021/11/01/archdischild-2021-323040

b) Diskussionsergebnisse

Alle Teilnehmenden

Risiko durch COVID-19 bei 5-11-jährigen Kindern

- Es fehlen Daten zur Abschätzung des Risikos der Altersgruppe hinsichtlich Hospitalisierung, symptomatischer und schwerer COVID-19.
  Es gibt ein Kinder COVID-19 Register (Federführung Prof. Berner, Universitätsklinikum Dresden). Die Daten werden dem RKI zur Verfügung gestellt. Eine Veröffentlichung ist in Vorbereitung. [redacted] wird sich erkundigen, ob entsprechende Daten PEI zur Verfügung gestellt werden können. [redacted] erklärt sich bereit, Mitglieder der STIKO nach verfügbaren Daten zum COVID-19 Risiko zu fragen.
- Die Inzidenz (auch die Hospitalisierungsrate) bei Kindern in Deutschland ist stabil niedrig (Übersichtsartikel Zepp et al. 2021 Monatsschr Kinderheilkd)[2]. Todesfälle laut [redacted] bis 11. Nov. 2021 insgesamt: 0-9 Jahre: 6 männlich, 12 weiblich; 10-19 Jahre: 9 männlich, 8 weiblich, wobei alle chronische Vorerkrankungen aufwiesen. Ein zugelassener Impfstoff für diese Altersgruppe wäre demzufolge insbesondere als Schutz für chronisch kranke Kinder wichtig.
- Bisher gibt es keine klare Evidenz für eine Korrelation zwischen SARS-CoV-2 Infektion und PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*) in dieser Altersgruppe. Die Angaben für die Inzidenz bei PCR-positiv getesteten Kindern schwanken (1/500 bis <1/1000) und die Differentialdiagnostik ist schwierig.

Sicherheitsprofil

- Um abzuschätzen, ob schweres Fieber (bis 40°C) bei ca. 10% der Kinder nach der 2. Dosis akzeptabel ist, muss der AR (Assessment Report) abgewartet werden. Es zu erwarten, dass Schweden noch einige kritische Punkte anbringen wird. (Bei 12-17-jährigen war ein ähnliches Reaktogenitätsprofil akzeptabel.)
  40°C Fieber ist bei kleinen Kindern zunächst nicht akzeptabel (Gefahr von Fieberkrämpfen). Die Daten müssen noch im Detail hinsichtlich kausalem Zusammenhang (z.B. Zeitverlauf) evaluiert werden.
  Es gibt Impfstoffe (Beispiel Meningokokken), die trotz hoher Reaktogenität zugelassen wurden. Die Empfehlung, welche Gruppen mit dem Impfstoff geimpft werden sollen (z.B. chronisch Kranke), fällt in den Zuständigkeitsbereich der STIKO. Ohne Zulassung kann jedoch keine Empfehlung erfolgen.
- Eine Unbekannte wird das Risiko der Myokarditiden bleiben, das in einer Zulassungsstudie mit ca. 1500 Kindern nicht überprüft werden kann.
  Hinweise könnten Daten aus den USA und Israel geben, wo mit der Impfung von Kindern dieser Altersgruppe kürzlich begonnen wurde bzw. in Kürze begonnen wird. Dabei ist zu beachten, dass nicht klar ist, wann solche Daten aus Feldbeobachtungen verfügbar sind. D.h. das Abwarten solcher Daten würde zu einer Verzögerung der Entscheidung führen. Generell stützt sich die Bewertung im CHMP auf die im Dossier vorliegenden Daten. Denkbar wäre die Auflage, bestimmte Nebenwirkungen in Studien (post-marketing) nach der Zulassung zu untersuchen. Ob dies bereits Teil des Risk-Management-Plans im Dossier ist, muss überprüft werden.

c) Zusammenfassung

[redacted]

- Die Daten zur Immunogenität reichen aus, um hinreichend sicher zu sein, dass der Impfstoff in der Altersgruppe wirksam ist.
- Auf Basis des Dossiers bestehen hinsichtlich der bekannten Nebenwirkungen keine Bedenken.
- Es fehlen Daten, um den Kontext zur Erkrankung besser zu verstehen und die Unsicherheiten im Bereich der Nebenwirkungen besser einschätzen zu können.
- Es gibt keine Stimmen, die sich grundsätzlich gegen eine Empfehlung ausgesprochen haben.
- Um den „unknowns" zu begegnen müssen die Nebenwirkungen auch nach einer möglichen Zulassung untersucht werden (ggfs. als Auflage).

3) Datenlage zur Sicherheit und Effektivität Boosterimpfungen / Impfdurchbrüche
3.1) Effektivität / Immunogenität

[redacted]

a) Präsentation (Folien siehe Anlage)

- Verschiedene Studien belegen eine abnehmende („*waning*") Immunantwort in Abhängigkeit von Zeit, Altersgruppe und Impfstoff (Parameter: humorale und zelluläre Immunantwort, SARS-CoV-2 Infektion, COVID-19 und Hospitalisierungsrate).[3] [4] [5] [6]
- Der Effekt scheint in älteren Personen verstärkt (60+, 65+ je nach Stratifizierung in der Analyse).
- Daten aus Deutschland zeigen eine erhöhte Rate an Impfdurchbrüchen in Älteren.
- Barda et al. (Israel) zeigen, dass die Effektivität einer Comirnaty Boosterung in allen untersuchten Altersgruppen gegeben ist; jedoch mit deutlich unterschiedlichem Faktor der Risikoreduktion (16-39 Jahre: 2,5; 30-69 Jahre: 45,4; 70+: 411,7).[7]
- Untersuchungen zu Impfstoffkombinationen hinsichtlich Auffrischungsimpfung nach abgeschlossener Impfserie zeigen unterschiedliche Ausprägungen im Anstieg der humoralen Immunantwort je nach Kombination, wobei eine Auffrischung mit mRNA-Impfstoff in allen Kombinationen effektiv war.[8]
- Im Kontext mit dem Auftreten von Varianten, weisen Daten darauf hin, dass ein Faktor für das Nachlassen der Impfstoff-Effektivität auch das Auftreten der Deltavariante sein kann.[6]
- Untersuchungen zur B-Zell-Antwort in Konvaleszenten belegen, dass eine memory-Antwort vorhanden ist und durch Boosterung aktiviert werden kann. Weiterhin wird die Breite der humoralen Antwort (Neutralisierungskapazität gegen Varianten) erweitert.[9]
- Offene Fragen:
    - Verändert sich das Verhältnis von Antikörper mit hoher und niedriger Affinität in Abhängigkeit von Zeit, Impfstoff oder natürlicher Infektion? Was bedeutet das (z.B. in Bezug auf *antibody-dependent enhancement*)?
    - Müssen die Impfstoffe auf (zukünftige) Varianten angepasst werden oder ist die Verbreiterung der Immunantwort ausreichend?
    - Wie ist die Kinetik der Immunantwort nach einer ersten Auffrischungsimpfung?

b) Diskussionsergebnisse

Alle Teilnehmenden

- In der STIKO wird aktuell eine Auffrischungsimpfung für alle diskutiert.
- Hinsichtlich des Myokarditis-Risikos (jüngere Männer) stellt sich die Frage, wo die Altersgrenze für eine Boosterung gezogen wird. In Israel gibt es bisher keine Signale für ein höheres Risiko nach Boosterung (die Daten aus Israel[7] [5] werden in Bezug auf die Definition einer schweren COVID-19 Erkrankung kritisch diskutiert).
- Aus Sicht der Pharmakovigilanz ist bei der Auffrischungsimpfung das Risiko von Myokarditiden, sowie seltenen, sich divers darstellenden hochinflammatorischen Reaktionen in Betracht zu ziehen. Diese Aspekte sollten in die STIKO-Diskussion eingebracht werden.

[2] https://doi.org/10.1007/s00112-021-01326-2
[3] Tober-Lau et al. 2021, Lancet; https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00456-2
[4] Mortari et al. (preprint) https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258284
[5] Goldberg et al. 2021, New Engl J Med; DOI: 10.1056/NEJMoa2114228
[6] Rosenberg et al. (preprint) https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.08.21264595v1
[7] Barda et al. 2021, Lancet; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2
[8] Atmar et al. (preprint), https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2
[9] Wang et al. 2021, Nature; https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9

- [redacted] und [redacted] prüfen, ob die vorliegenden Daten ausreichen, um ggf. eine Auffrischungsimpfung bereits nach 5 Monaten zu empfehlen. Diese Frage wurde seitens BMG an das PEI herangetragen.

Post Meeting Notiz (aus E-Mail von [redacted] vom 15.11.2021):

„Aus den beiden sog. pivotalen Studien für beide mRNA-Impfstoffe (also die Studien, die die Datenbasis für die Entscheidung über die Boosterdosis bilden) gibt es demnach keine Sicherheits-und Immunogenitätsdaten für einen Impfabstand von weniger als 6 Monaten. Es kann aus diesen Studien keine Empfehlung für einen Boosterdosis nach weniger als 6 Monaten gegeben werden."

3.2) Sicherheit

[redacted]

a) Darstellung des Sachverhalts

- Aktuell besteht nach der 2. Dosis ein Risikosignal für Myo-/Perikarditits in jüngeren Männern. In Israel wird dies mit 1/7.500 angegeben. In den Studien aus Nordeuropa liegt es bei den 19-24-jährigen noch höher. Die Patienten sind rasch wieder symptomfrei, der Langzeitverlauf ist unklar. Die Mortalitätsrate ist im Vergleich zu viral-induzierten Myokarditiden bei mRNA-Impfung niedriger.
- Es gibt sehr seltene Einzelfälle von sehr dramatisch verlaufender Hyperinflammation nach Impfung mit diversen Komplikationen.
- Die Auswertungen zur Auffrischungsimpfung laufen. Bis 30.9. sind die Daten vergleichbar mit denen zur 1. und 2. Dosis.
- Es ist in den letzten Wochen ein Anstieg an Verdachtsmeldungen zu verzeichnen. Aktuell liegt der Wert bei ca. 400/Tag. Es werden auch Impfdurchbrüche gemeldet.

b) Diskussionsergebnisse

Alle Teilnehmenden

- Eine Altersgrenze hinsichtlich Auffrischungsimpfung im Hinblick auf die Sicherheitsdaten ist zu erwägen (vgl. Diskussion zu a)). Moderna hat eigene Daten vorgelegt, die auf ein erhöhtes Myokarditis-Risiko in unter 39-jährigen nach der 2. Dosis hinweisen.
- Evaluierung der Verdachtsmeldungen zur Boosterung wird dadurch erschwert, dass durch Hausärzte verabreichte Impfungen nicht gemeldet werden.
- Es fehlen Daten zur Dauer der Effektivität nach Auffrischungsimpfung, die in gut geplanten, kontrollierten Studien erhoben werden müssen.

4) Verschiedenes
COVID-19-relevantes Personal Weihnachten/Jahreswechsel

Thema nicht besprochen

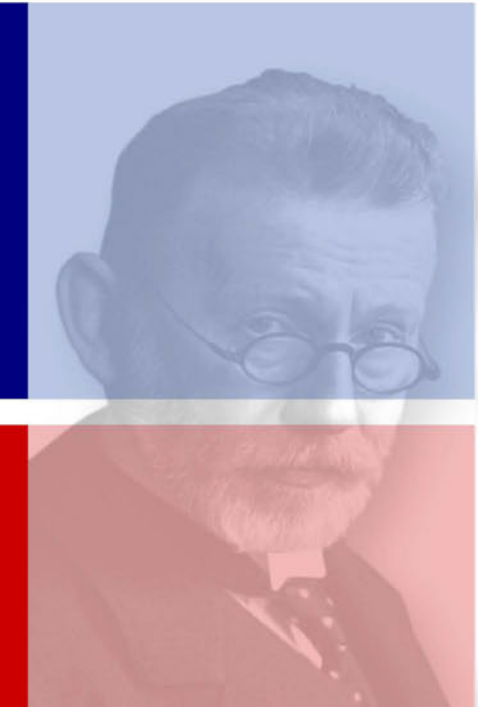
Beschlüsse

Alle

Keine Beschlüsse gefasst

Aufgaben	Zuständige Person	Termin
1) Anfrage an Prof. Berner und STIKO Mitglieder bzgl. Daten zu COVID-19 Erkrankung Kinder	[redacted]	
2) Prüfung ob Boosterung nach 5 Monaten empfohlen werden kann	[redacted]	erledigt

www.pei.de



Comirnaty extension
Kinder 5-11 Jahre

Erkrankung bei Kindern

- Begründung durch Antragsteller
  - Zahlen bei Kindern nehmen zu
  - Schwere Erkrankung in Kindern mit Risikofaktoren möglich
  - MIS-C
  - Psychosoziale Folgen, Folgen für Ausbildung

Quantitative Informationen verfügbar?

- Manifestationsindex geringer
- COVID-19 Schwere
- PIM-S/MIS-C (Hälfte der Fälle in Kindern 5-13 Jahre)
- Langzeitfolgen

Formulierung

- Tris/Sucrose Formulierung statt PBS/Sucrose
- 100 µg/ml
- 10 Dosen-Behältnis
- Identische Konzentration, unterschiedliche Füllvolumina für die 30 µg Dosis (2.25 ml) und die 10 µg Dosis (1,3 ml)
- Weitere Verdünnung mit 1,3 ml 0,9% NaCl für die 10 µg Dosis

- Schon verwendet in klinischer Prüfung?

Clinical Development

- Trial C4591007
- Phase I Dosisfindung: Immunogenität 7 Tage nach Dosis 2
  - 30 µg Dosis wegen Reaktogenität (16 Probanden) nicht fortgeführt
- Phase II/III Immunogenicity Bridging
  - Immuogenität Subgruppe
  - Erweiterung der laufenden Studie: 1500 + 750 seit August
  - Troponin-Bestimmung: zusätzliche 750 Probanden

Immunogenität: Planung

Immunogenicity bridging

- GMT (NT50%) Vergleich von 5 bis 11 mit 16-25 Jahren 1 Monat nach 2. Dosis
  - Nicht-Unterlegenheit gezeigt wenn untere Grenze des 95%KI der GMR <0,67 und GMR Punktschätzer >0,8 (≥1 für FDA)
- Seroresponse (≥4facher Anstieg vor Dosis 1 zu 1 Monat nach Dosis 2)
  - Nicht-Unterlegenheit gezeigt wenn untere Grenze des 95%KI der Differenz der Seroresponse >-10%

Efficacy

- Efficacy Analyse nach 22 COVID-19 Fällen wenn immunobridging gelungen (keine ausreichende Fallzahl bis 6.9.2021)

Immunogenität

Phase I Ergebnis

- GMT at Day 7 post-Dose 2
- 10-µg group 4162.6 (95% CI: 2584.7, 6704.0)
- 20-µg: 4583.4 (95% CI: 2802.9, 7494.8)

Immunogenität, Phase II/III Ergebnis

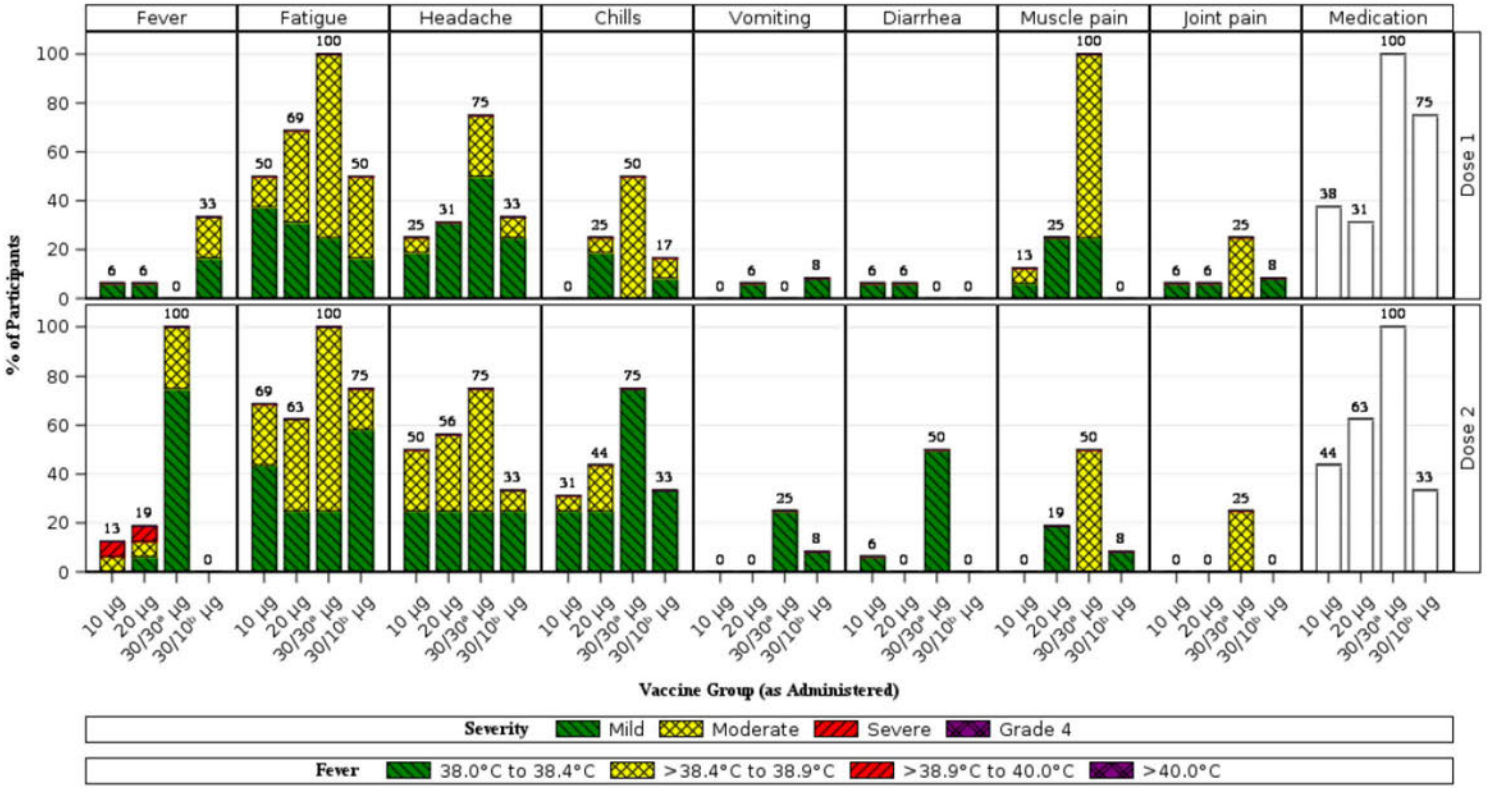
- 10 µg 322 Probanden, Placebo 163 Probanden
- Zeitfenster für 2. Dosis 19-23 Tage,
  - 0,9% erhielten Dosis vor, 3,4% nach dem Fenster

- GMR (10 µg Dosis) 1,04 (2-sided 95% CI: 0,93, 1,18)
- Difference in Seroresponse 0 (2-sided 95% CI: -2,0, 2,2)

Safety Phase I

- Phase I: 48 erhielten Impfung, 16 pro Dosisstufe
- Reactogenität bei 4/16 nach der zweiten 30 µg Dosis führte zur Empfehlung des IRC die zweite Impfung auf 10 µg zu reduzieren

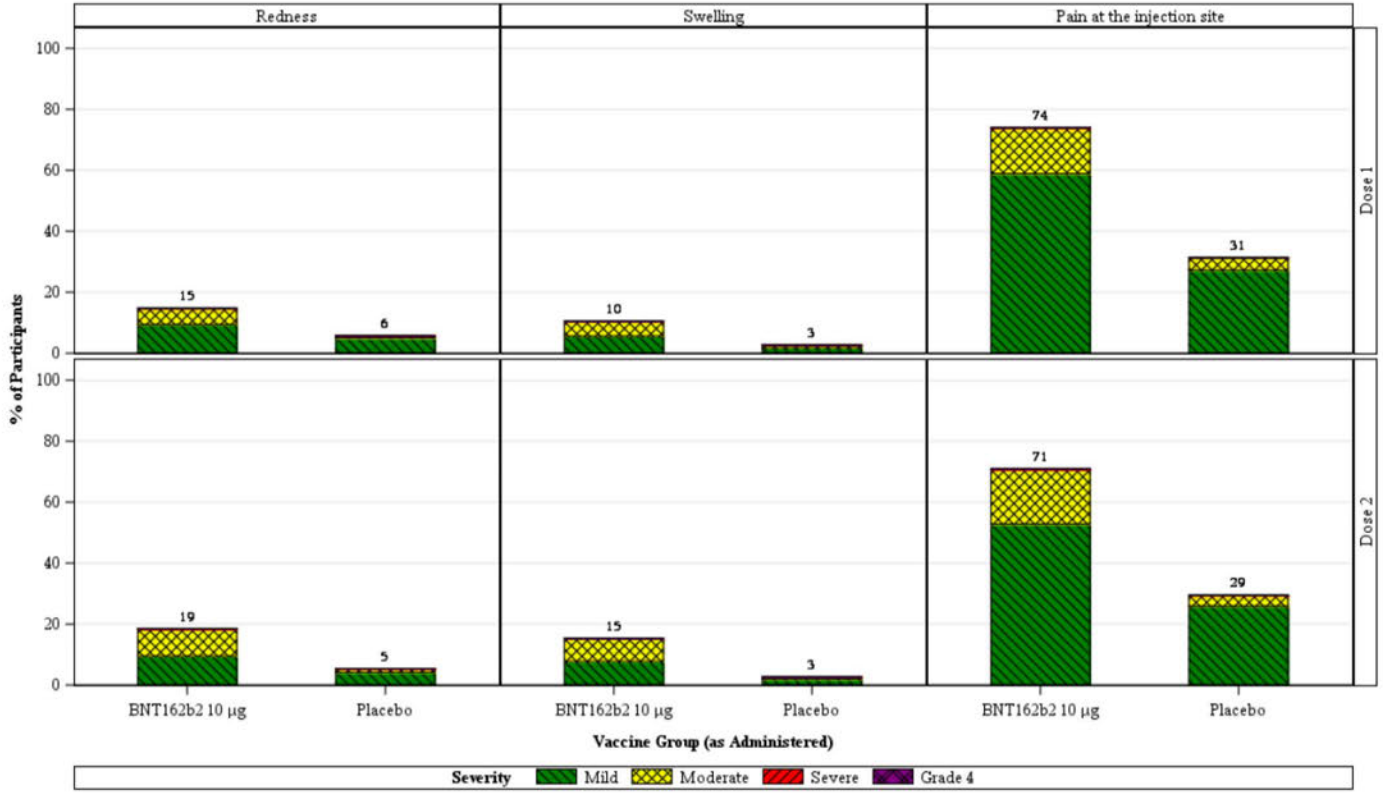
Figure 4. Participants Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 1 – 5 to <12 Years of Age Group – Safety Population



Safety Phase II/III

- 10 mg Dosis: 1518
- SARS-CoV-2 positiv bei Einschluß: 133
- Follow-up: mindestens 2 Monate nach Dosis 2, 95% (1444) hatten Follow-up von 2-3 Monaten

Figure 5. Participants Reporting Local Reactions, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose – Phase 2/3 – 5 to <12 Years of Age – Safety Population



Systemische AE, 1. vs. 2. Dosis

- fatigue: 33.6% vs 39.4%
- headache: 22.4% vs 28.0%
- muscle pain: 9.1% vs 11.7%
- chills: 4.6% vs 9.8%
- joint pain: 3.3% vs 5.2%
- fever: 2.5% vs 6.5%
- diarrhea: 5.9% vs 5.3%
- vomiting: 2.2% vs 1.9%

SAE, Todesfälle

- 2 SAE in einem Proband: Unfall mit Fraktur
- Kein Todesfall
- Keine AE die zur Beeindigung der Teilnahme führten

AESI

- Keine Anaphylaxie
- Lymphadenopathie: 13 (0,9%) v. 1 (0,1%) bei Plazebo
- Brustschmerz: 1 Fall, 2 Tage nach 2. Dosis, mild, 1 Minute, vorrübergehend, keine weitere Aufarbeitung

Figure 1 “Summary of benefits and risks of vaccinating children against COVID-19. PIMS-TS, paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV”
aus: Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, et al. Should children be vaccinated against COVID-19? Archives of Disease in Childhood (2022);107:e1-e8. https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323040

Arch Dis Child 2021

Issues for discussion

- Ergebnisse in unterschiedlichen Alterssubgruppen

Waning immunity-who needs a booster- do we need an update of the vaccine?

Waning immunity - who needs a booster- do we need an update of the vaccine?

BNT162b2-induced SARS-CoV-2 antibody and T-cell response at 6-month follow-up in health-care workers and older people

Figure “BNT162b2-induced SARS-CoV-2 antibody and T-cell response at 6-month follow-up in health-care workers and older people”
aus: Tober-Lau P, Schwarz T, Vanshylla K et al.
Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in older people and younger health-care workers
The Lancet Respiratory Medicine (2021); 9, e104-e105
https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00456-2

Tober-Lau et al., Lancet 2021

Antigen specific memory B cell responses after mRNA BNT162b2 vaccination

a

Figure 3a “Antigen specific memory B cell responses after mRNA BNT162b2 vaccination in HCW”
aus: Motari et al. Highly-specific memory B cells generation after the 2nd dose of BNT162b2 vaccine compensate for the decline of serum antibodies and absence of mucosal IgA medRXiv ((2021)
https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258284 (preprint Stand 2021)

Abbildung in aktuell veröffentlichter Version nicht mehr vorhanden
(Cells doi: 10.3390/cells10102541)

b

Preprint: Mortari et al. ,doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258284

Highly-specific memory B cells generation after the 2nd dose of BNT162b2 vaccine compensate for the decline of serum antibodies and absence of mucosal IgA

The decline in efficacy against severe disease translates to several-fold increase in vaccinated severe cases

Age	**Efficacy in July for people vaccinated in January**	**Efficacy in July for people vaccinated in February**	**Efficacy in July for people vaccinated in March**		**Efficacy in April for people vaccinated in Jan-March**
60+	**81%** [73, 87]	**83%** [74, 89]	**94%** [88, 97]		**97%** [95, 98]

6-fold increase in rate

97% --> 81% in VE means
3% --> 19% relative risk

Based on: Goldberg et al NEJM 2021

Waning immunity-hospitalization

Pfizer-BioNTech, >=65 years **Moderna, >=65 years** **Janssen, >=65 years**

Figure 2 "Estimated Vaccine Effectiveness for Laboratory-confirmed COVID-19 Hospitalizations, by Vaccine Product, Age, and Timing of Vaccination " Teilabbildung G-I
aus: Rosenberg et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State medRXiv (2021)
https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595 (preprint)

- **Pfizer-BioNTech**
  - May to August hospitalization VE declines 5-7%; August VE >86%
  - Greatest declines for January-February cohort. Group enriched for long-term care residents.
- **Moderna**
  - May to August VE declines 2-4%; August VE >93%
- **Janssen**
  - Little time trend. VE range 81-90%

Waning immunity-hospitalization

Pfizer-BioNTech, 18-49 years **Moderna, 18-49 years** **Janssen, 18-49 years**

Figure 2 "Estimated Vaccine Effectiveness for Laboratory-confirmed COVID-19 Hospitalizations, by Vaccine Product, Age, and Timing of Vaccination " Teilabbildung A-C
aus: Rosenberg et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State medRXiv (2021)
https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595 (preprint)

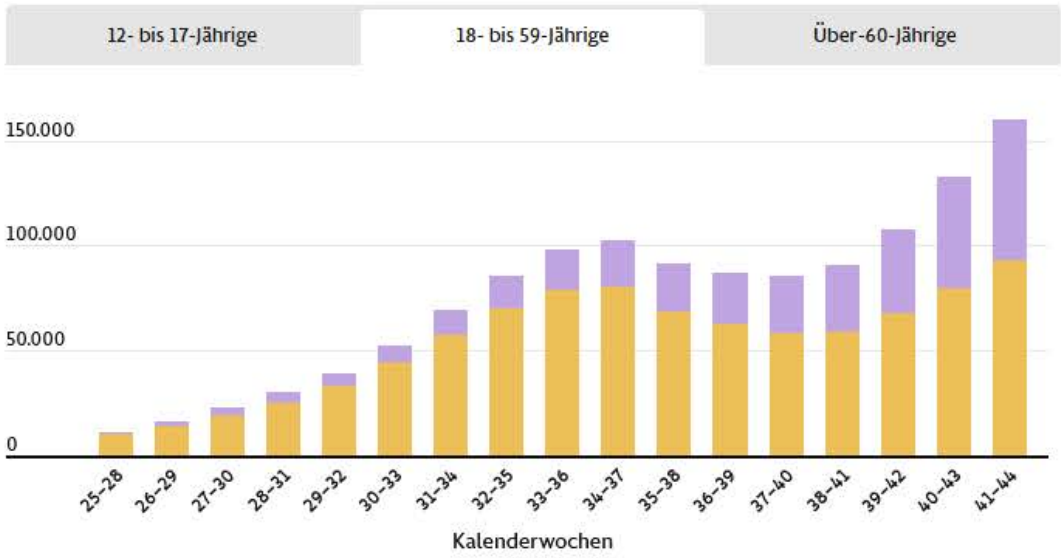
Pfizer-BioNTech, 50-64 years **Moderna, 50-64 years** **Janssen, 50-64 years**

Figure 2 "Estimated Vaccine Effectiveness for Laboratory-confirmed COVID-19 Hospitalizations, by Vaccine Product, Age, and Timing of Vaccination " Teilabbildung D-F
aus: Rosenberg et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State medRXiv (2021)
https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595 (preprint)

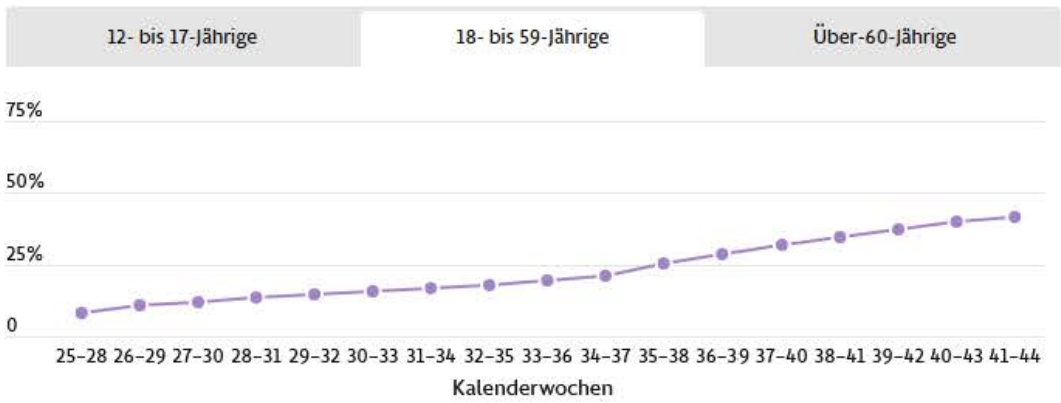
- **Pfizer-BioNTech, Moderna**: >90% hospitalization VE each month, age, and time-cohort, but one (87%)
- **Janssen**: >86% for every month, age, and time-cohort, but one (54%)

Rosenberg et al., 2021 preprint

Breakthrough infections in Germany

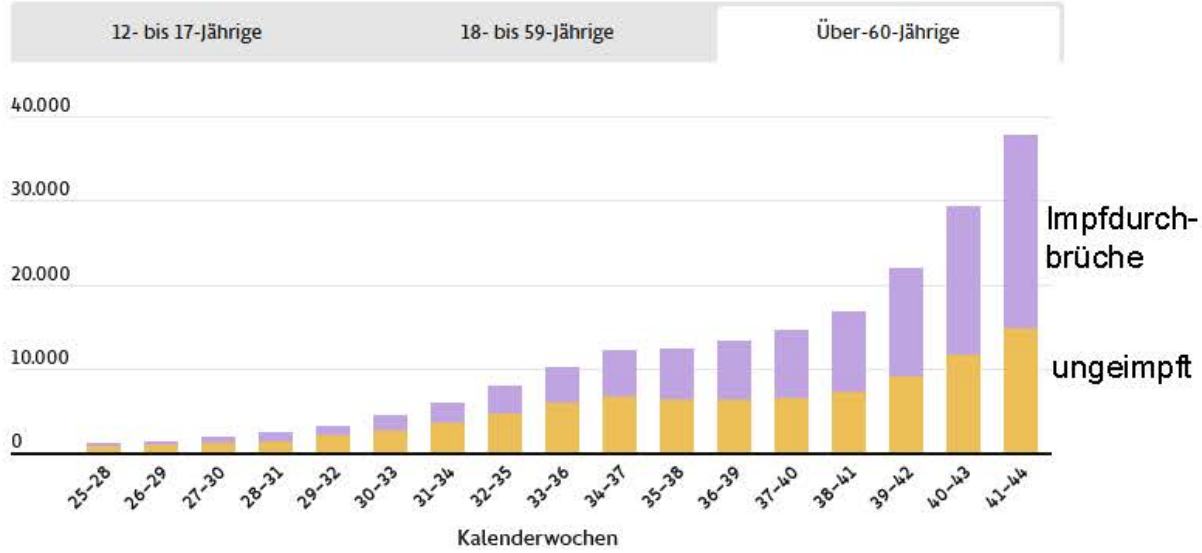


Anteil der Impfdurchbrüche[2] in der jeweiligen Altersgruppe, in Prozent

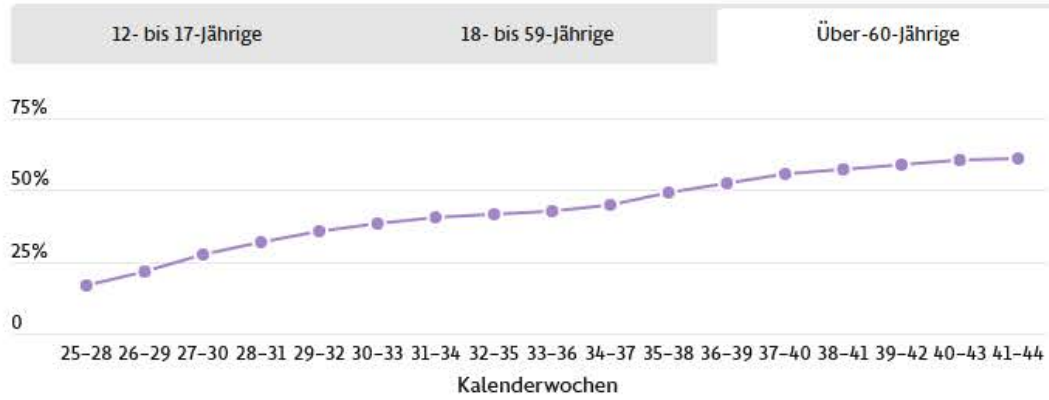


1) Symptomatische Covid-19-Fälle ohne Impfung / 2) Wahrscheinliche Impfdurchbrüche unter symptomatischen Covid-19-Fällen

Stand: 11.11.2021 / Grafik: omer, jpg / Quelle: RKI



Anteil der Impfdurchbrüche[2] in der jeweiligen Altersgruppe, in Prozent



1) Symptomatische Covid-19-Fälle ohne Impfung / 2) Wahrscheinliche Impfdurchbrüche unter symptomatischen Covid-19-Fällen

Stand: 11.11.2021 / Grafik: omer, jpg / Quelle: RKI

Waning immunity- who needs a booster- do we need an update of the vaccine?

Subbgroup analysis of the effectiveness of the third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

Table 3: " Subgroup analysis of the effectiveness of the third vaccine dose versus two vaccine doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine"
aus: Barda N, Dagan N, Cohen C et al.
Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study The Lancet, (2021); 398, 2093-2100
https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2

Hervorhebung in Präsentation: Daten zu Spalte: „Risk difference per 100 000 individuals" und Zeile: „severe disease, age group, years"



Barda et al., Lancet 2021

Binding Antibody and Neutralizing Antibody Titers

Figure 2 « Binding Antibody and Neutralizing Antibody Titers"
aus: Atmar et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report medRXiv (2021)

https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827 (preprint)

Atmar et al, 2021)

Waning immunity-who needs a booster- do we need an update of the vaccine?

Impact of Delta on decreased VE--- PCR-confirmed Covid19

Pfizer-BioNTech, 18-49 years

May 1

- 28%

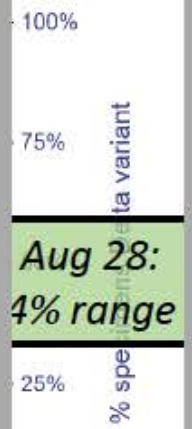
July 10

+3%

Aug 28

Net: -25%

Figure 1 "Estimated Vaccine Effectiveness for Laboratory-confirmed COVID-19 Cases, by Vaccine Product, Age, and Timing of Vaccination" Teilabbildung A
aus: Rosenberg et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State medRXiv (2021)
https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595 (preprint)



Moderna, 18-49 years

May 1

- 19%

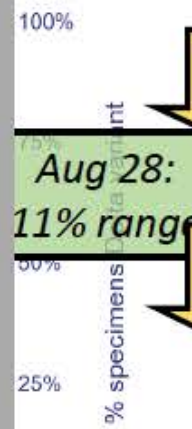
July 10

+1%

Aug 28

Net: -18%

Figure 1 "Estimated Vaccine Effectiveness for Laboratory-confirmed COVID-19 Cases, by Vaccine Product, Age, and Timing of Vaccination" Teilabbildung B
aus: Rosenberg et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State medRXiv (2021)
https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595 (preprint)



Janssen, 18-49 years

May 1

- 38%

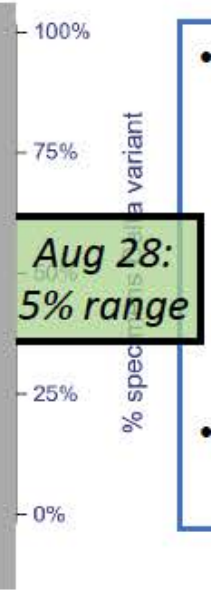
July 10

+19%

Aug 28

Net: -19%

Figure 1 "Estimated Vaccine Effectiveness for Laboratory-confirmed COVID-19 Cases, by Vaccine Product, Age, and Timing of Vaccination" Teilabbildung C
aus: Rosenberg et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State medRXiv (2021)
https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595 (preprint)



- **Simultaneous drop-off in VE against cases for all cohorts**
  - When Delta increased & mask guidance changed
  - Not ~1 month offset, consistent with waning
  - Drop-off ceased when Delta reached >90%, followed by revised mask guidance
- Gradient by time-cohort in August, supportive of waning, but lesser magnitude than earlier drop

Rosenberg et al., 2021 preprint

Anti-SARS-CoV-2 RBD B cell memory-Memory B cells show clonal expansion

Number of antigen binding memory B cells per 2 million B cells

Figure 2a "SARS-CoV-2 RBD-specific B cell memory" aus: Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature 595, 426–431 (2021) https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9

Wang, Z. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth againstSARS-CoV-2 one year after infection. Naturehttps://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9 (2021).

Neutralizing capacity rises after vaccination of covalescent patients

Plasma ELISAs and neutralizing activity.

Figure 1 „Plasma ELISAs and neutralizing activity"
aus: Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature 595, 426–431 (2021)
https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9

Pfeil zeigt auf Teilabbildung e "Plasma neutralizing activity against indicated SARS-CoV-2 variants of concern"

Wang, Z. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth againstSARS-CoV-2 one year after infection. Naturehttps://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9 (2021).

Some open questions:

Is there a shift in the ratio of high-affinity versus low-affinity antibodies over the time? If yes-implications?
Is there a difference between the vaccines?
What about these parameters for convalescent patients?

Time for a change?
Is there a need to adapt vaccine to (future) variants? Is the broading of the immune response sufficient?

Kinetic of waning immunity after booser?

[redacted]

Betreff: WG: PEI-interne Meinungsbildung: Erweiterung Booster-Indikation auf Jugendl. ab 12 ohne eigene Daten
Ort: WebEx

Beginn: Fr 18.02.2022 09:30
Ende: Fr 18.02.2022 10:30

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Zugesagt

Organisation: Cichutek, Klaus

Liebe [redacted] lieber Herr Vieths, [redacted]

Herr Cichutek schätzt diesen auf Wunsch von [redacted] einberufenen Termin als eine Diskussion des externen Krisenstabs ein und bittet daher auch um Ihre Teilnahme, falls möglich. Da der Termin der Vorbereitung einer Diskussion im CHMP nächste Woche dient, ist eine zeitliche Verschiebung leider nicht möglich.

Viele Grüße
[redacted]

-----Ursprünglicher Termin-----
Von: [redacted] **Im Auftrag von** Cichutek, Klaus
Gesendet: Mittwoch, 16. Februar 2022 10:04
An: Cichutek, Klaus; [redacted]
Betreff: PEI-interne Meinungsbildung: Erweiterung Booster-Indikation auf Jugendl. ab 12 ohne eigene Daten
Zeit: Freitag, 18. Februar 2022 09:30-10:30 (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern, Rom, Stockholm, Wien.
Ort: WebEx

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

da es etwas Konfusion bezüglich der Einladung zu diesem Meeting gab, schicke ich die Terminmail hiermit auch noch einmal via Outlook.

Hintergrund: Es geht um eine aktuelle Diskussion im CHMP zur Erweiterung der Booster-Indikation der mRNA-Impfstoffe auf Jugendliche ab 12 Jahren, ohne dass für diese Gruppe eigene Daten eingereicht werden. Der nächste CHMP startet Montag, 21.02., daher ist eine Verschiebung leider nicht möglich.

Gern können weitere Kolleg/inn/en hinzugezogen werden, wenn dies für notwendig erachtet wird. Die Einwahldaten finden Sie weiter unten.

Viele Grüße
[redacted]

Meeting-Informationen
Meeting-Link:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=mac7173792b3435c251b54f7d44ddaad6
Meeting-Kennnummer: 990 435 409
Gastgeber-Kennnummer: 425392

Weitere Methoden zum Beitreten
Über Telefon beitreten
+49610377 8300 PEI Webex
+49610377 8301 PEI WebEx English
Zugriffscode: 990 435 409

Ergebnisprotokoll – Indikationserweiterung mRNA-Impfstoff Booster Jugendliche ab 12 Jahren - ~~VSnfD~~ *Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths*

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Indikationserweiterung mRNA-Impfstoff Booster Jugendliche ab 12 Jahren		
2.18.2022	09:30 – 10:45 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [redacted]	

1) Vorbemerkungen

Cichutek

- Herr Cichutek erläutert, dass die Sitzung einberufen wurde, um einen Konsens hinsichtlich der Haltung des PEI zur Erweiterung der Booster-Indikation bei Jugendlichen ab 12 Jahren für mRNA-Impfstoffe (Comirnaty und Spikevax) ohne Einreichung von Daten aus klinischen Prüfungen herzustellen. Er übergibt die Leitung der Diskussion an [redacted]

2) Meinungsbildung zur Indikationserweiterung [redacted]

a) Hintergrundinformationen (Anlage Präsentation Spikevax_adolescent-booster)

- Im ETF Meeting Anfang Februar wurde die Strategie von Moderna vorgestellt, die Indikationserweiterung für die Booster-Dosis bei Jugendlichen (ab 12 Jahre) nur auf Basis einer Extrapolation (hinsichtlich Immunogenität und Sicherheit) von Post-Marketing Daten zur 3. Dosis bei jungen Erwachsenen (18-25 Jahre) und Daten aus den Zulassungsstudien zur Grundimmunisierung zu beantragen (vgl. Anlage). In diesem Meeting wurde die Strategie von den ETF-Teilnehmenden als grundsätzlich akzeptabel bewertet.
- Die Erweiterung der Booster-Indikation auf Jugendliche (ab 12 Jahren) für Comirnaty wird nach der gleichen Strategie verfolgt (eine klinische Prüfung läuft jedoch).
- Im letzten ETF Meeting zeigte sich der Rapporteur für Comirnaty (SE) sehr skeptisch hinsichtlich der beantragten Indikationserweiterung bei Comirnaty ohne Daten aus klinischen Prüfungen. SE betrachtet die von BioNTech zur Begründung der Indikationserweiterung vorgelegten Daten aus Post-Marketing Beobachtungen als „nicht-interpretierbar".
- PDCO wurde gebeten eine Stellungnahme zum Sachverhalt zu verfassen. Ein Entwurf wurde erstellt und wird im PDCO zirkuliert und im Anschluss dem CHMP zur Verfügung gestellt. Nach aktuellem Entwurf ist die grundsätzliche Strategie (ausschließliche Extrapolation) akzeptabel. Die zur Verfügung gestellten Daten müssen jedoch hinsichtlich der Eignung für eine Extrapolation bewertet werden.
- Die zu besprechende Kernfrage ist, wie PEI sich zu einer Indikationserweiterung ohne Einreichung von Daten aus klinischen Prüfungen positioniert.

b) Diskussionsergebnisse

Alle Teilnehmenden

Folgende Punkte wurden besprochen:

- Sollte eine Datenbasis zur Reaktogenität bei einigen Hundert Probanden gefordert werden oder reichen die vorhanden real-world Daten aus? Würde dies einen Schluss auf Nebenwirkungen zulassen?
- Wenn bei der zweiten Immunisierung keine gravierenden Unterschiede in Reaktogenität zur ersten Immunisierung beobachtet wurden, sind sie für die dritte Immunisierung zu erwarten?
- Spielt der Abstand zwischen den Immunisierungen eine Rolle (für Booster 3 Monate)?

- Sehr seltene Nebenwirkungen (wie Myokarditis) können in klinischen Prüfungen nicht erkannt werden.
- Daten aus dem PEI-Sicherheitsbericht legen nahe, dass bei der Booster-Dosis für junge Erwachsene weniger Nebenwirkungen gemeldet werden.
- Kann angenommen werden, dass sich die bei jungen Erwachsenen beobachtete Immunogenität und Reaktogenität auf Jugendliche übertragen lässt?
- Muss das niedrigere Risiko einer COVID-19-Erkrankung bei Jugendlichen mit betrachtet werden?
- Es besteht bereits eine STIKO-Empfehlung zur Booster-Dosis bei Jugendlichen (Abstand 3 Monate).

c) Zusammenfassung der Diskussionsergebnisse

Müller Berghaus

- Es gibt keine grundsätzlichen Einwände gegen die Strategie einer Indikationserweiterung aufgrund von Extrapolation:
- Bei der Entscheidung über eine Booster-Drittimpfung mit 50 ug Spikevax bei 12- bis 17-Jährigen und den Zeitraum nach Zweitimpfung genügt dem PEI die Extrapolation der Daten (Reaktogenitätsdaten, der Daten über schwerwiegende Nebenwirkungen wie Myo-/Perikaridtis und über die Wirksamkeit hinsichtlich der 50 ug-Dosis) aus klinischen Prüfungen und Real-World-Daten über die 50 ug-Drittimpfung mit Spikevax bei 18- bis 24-Jährigen nach mindestens 3 Monaten.
- Die Extrapolation aus entsprechenden Daten zu 30 ug-Drittdosis Comirnaty bei 12- bis 17-Jährigen ist nicht akzeptabel, gibt aber eine gewisse Sicherheit, dass bei der Comirnaty-30 ug-Drittimpfung bei 12- bis 17-Jährigen im Alltagsgebrauch (real world) die Wirksamkeitsdaten vergleichbar mit denen von 18- bis 24Jährigen Comirnaty-30 ug-Drittgeimpften sein könnten und dass auch die Reaktogenitätsdaten und die Melderaten zur erkannten Nebenwirkung Myo-/Perikarditis bei Drittimpfung geringer als nach Zweitimpfung sein könnten.
- Diese Vorgehensweise entspringt der Pandemielage, kann nicht auf spätere Entscheidungen zur Zulassung anderer nichtpandemischer Impfstoffe bezogen werden.

Kommentiert [ ]: Wortlaut aus E-Mail von Prof. Cichutek vom 18.02.2022

www.pei.de



[redacted]

TC
3.2.2022

SPIKEVAX
COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

Moderna strategy
Adolescent booster dose

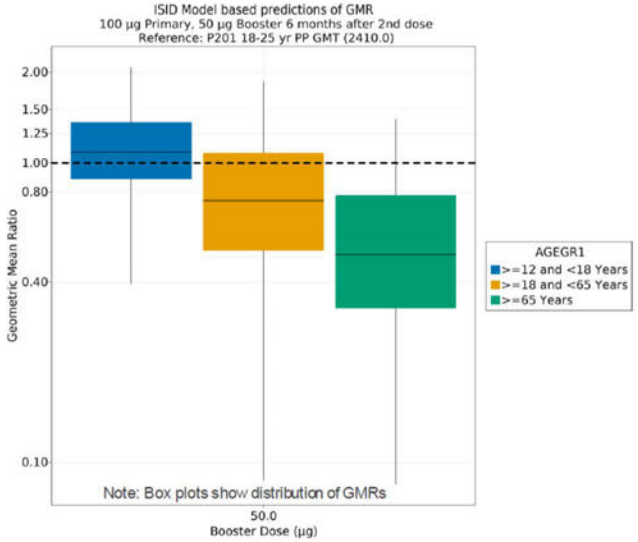
Moderna Strategy to support adolescent booster

- Adolescent Booster 50 ug
- extrapolating from young adults
- Extrapolation of immunogenicity comparable to young adults based on modelling
- Extrapolation of safety comparable to young adults for primary series
- Myocarditis: lower trend after booster dose for young adults
- Extrapolation from adults acceptable to FDA for Comirnaty

Extrapolation of immunogenicity as presented by Moderna at EMA Omicron Meeting 10.1.22

Booster 50 ug: Extrapolation of immunogenicity – comparable to young adults based on modelling

- 50 ug booster at 6 months after the second dose is predicted to produce a NI immune response as compared to 18-25yr boosted individuals
- Preliminary model predicted GMT for 50 µg booster 6m post-dose 2 in adolescents 2824.0 (95% CI: 2722, 2926)
- Observed clinical data has shown immune response is age-dependent, with GMT increasing with the same dose at younger age groups
- Model predicted GMTs correlate well with observed data across age groups and dose levels



Extrapolation of safety as presented by Moderna at EMA Omicron Meeting 10.1.22

The safety of a 50 ug booster dose in adolescents may also be extrapolated from young adults:

1. Based on post-market data estimates, **over 20 million 18-25YOA** have received a 50ug **booster** or a third 100 ug dose, with no new safety concerns
2. As demonstrated in clinical trials (P203 & P301) and post-licensure, the reactogenicity and **safety profile** of the primary 100ug series **in adolescents** is established and **similar to young adults** (18-25YOA)
3. A review of spontaneous post-marketing AE reports showed **no adverse events reported at higher rates** in 18-25yr booster recipients vs. expected rates (including myocarditis)
4. The 50 ug **booster** in young adults shows a trend toward **lower reactogenicity** than post-dose 2.

Points for discussion

- Expected data package
- Adolescent booster based on extrapolation from young adults acceptabel?
- Clinical data neede (Alignement with Comirnaty)

[redacted]

Betreff:	WG: Einladung zum WebEx-Meeting: Qualitätsproblem mit einer Charge des Janssen-Impfstoffs (ext. Krisenstab)
Ort:	WebEx Online
Beginn:	Di 12.04.2022 15:00
Ende:	Di 12.04.2022 16:00
Serientyp:	(Keine Angabe)
Besprechungsstatus:	Zugesagt
Organisation:	Leitung

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir haben von der belgischen Zulassungsbehörde ein Qualitätsproblem mit der folgenden Charge des COVID-19-Impfstoffs Janssen gemeldet bekommen, die von uns national am 09.04.2021 – also vor etwa einem Jahr – freigegeben wurde:

COVID - 19 Vaccine Janssen
XD955 – [redacted]) National

Details zu dem gemeldeten Problem sind der Anlage zu entnehmen. Diese Meldung erfordert Maßnahmen unsererseits, die wir in einem WebEx besprechen möchten. Die Einwahldaten finden Sie unten im Anschluss an diese Mail. Hier auch der direkte Einwahllink:
https://onlinemeeting.pei.de/orion/joinmeeting.do?MTID=m093f15953c04277ce8f1f67645c533c8

Auch Vertreter/innen des BMG sind zur Teilnahme eingeladen, da BMG diese Impfstoffe in Verkehr bringt. Wichtig wäre zu wissen, ob die Dosen bereits alle verimpft wurden oder noch Restbestände irgendwo lagern könnten.

Falls weitere Teilnehmer/innen erforderlich erscheinen, bitte diese Termineinladung gerne weiterleiten.

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

[redacted]
Leitungsbüro PEI

--
Paul-Ehrlich-Institut
Leitung
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Phone +49 6103 77 1000
Fax +49 6103 77 1240
E-Mail [redacted]
>> www.pei.de

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

Paul-Ehrlich-Institut

-----Ursprünglicher Termin-----
Von: Leitung über Cisco WebEx <leitung@pei.de>
Gesendet: Dienstag, 12. April 2022 12:11
An: Leitung über Cisco WebEx; [redacted]
Betreff: Einladung zum WebEx-Meeting: Qualitätsproblem mit einer Charge des Janssen-Impfstoffs (ext. Krisenstab)
Zeit: Dienstag, 12. April 2022 15:00-16:00 Europe.
Ort: WebEx Online

Hallo [redacted]

Leitung lädt Sie zu diesem WebEx-Meeting ein:

Qualitätsproblem mit einer Charge des Janssen-Impfstoffs (ext. Krisenstab)
Gastgeber: Leitung

Bitte nutzen Sie folgenden Link, um zum geplanten Zeitpunkt am Meeting teilzunehmen:

Am Meeting teilnehmen

Wann: Dienstag, 12. April 2022, 15:00 (1 Std.), Europäische Sommerzeit (Berlin, GMT+02:00).

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer:
991 644 718

Passwort:
(Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
991 644 718

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?

© 2022 Cisco und/oder angeschlossene Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.

EU/EEA/PICS/MRA Rapid Alert Notification of a Quality Defect

Urgent! For Immediate Action!

RAPID ALERT NOTIFICATION OF A QUALITY DEFECT

1	**To: (see list attached)**		**Ref. No : AFMPS/RAS/2022/106**
2	**Product Recall Class of Defect :** II	3	~~Falsification / Fraud~~
4	**Product :** Covid -19 Vaccine Janssen	5	**MA number:** For use in humans
6	**Brand/Trade name:** Covid 19 Vaccine Janssen	7	**INN or Generic Name :** Adenovirus serotype 26 vector encoding SARS-CoV-2 spike protein
8	**Dosage form:** Suspension for injection	9	**Strength :** 8.92 log10 infectious units per dose of 0.5 mL
10	**Batch number:** See appendix	11	**Expiry date:** see appendix
12	**Pack size and Presentation :** Glass type I vial with 2.5 ml suspension (5 doses)	13	**Date manufactured:** see appendix
14	**MA holder:** Janssen Cilag International NV – Turnhoutseweg 30 – 2340 Beerse - Belgium		
15	**Manufacturer(API) *:** Emergent Manufacturing Operations Baltimore (EMOB), LLC _5901 East Lombard Street, Baltimore MD 21224, United States **EU Batch release site :** Janssen Pharmaceutica Turnhoutseweg 30 – 2340 Beerse - Belgium	16	**Recalling Firm (if different) :** Janssen Cilag International NV – Turnhoutseweg 30 – 2340 Beerse - Belgium
17	**Recall Number Assigned (if available) :**		

Contactpersoon:
E-mail: [redacted]
Tel.:
Fax:

18	**Details of defect / Reason for recall :** The site fails to demonstrate full control of the manufacturing process of Janssen's viral vector drug substance with repeated contamination issues as well as a history of cross contamination with another viral vector vaccine drug substance. After [redacted] batches manufactured ([redacted] of which were terminated), the site has failed to provide [redacted] successful consecutive [redacted] batches. In light of the recent contamination issues (notified on the 7th of February and updated on the 18th of March 2022) and the unsuccessful [redacted] runs, it is concluded that the site has failed to demonstrate consistent production of viral vector vaccine drug substance in accordance to the EU GMP requirements and that contamination issues are still present and are not under control which presents a risk to the quality of the vaccines and public health.
19	**Information on distribution including exports (type of customer, e.g. hospitals) :** EEA and non EEA countries (Covax programme)
20	**Action taken by issuing Authority:**
21	**Proposed action** Recall of the drug product batches which used drug substances originating from the EMOB site as a precautionary measure. Previous DS batches that were supplied to the Union market under exemptional released, (intended at the time for emergency use), should be recalled and discarded, as well as all the final vaccines that were manufactured thereafter. No further DS batches originating from Emergent EMOB should be imported nor allowed to be processed for the intent of the Union, even if further exported. Nevertheless, according to the state of knowledge, Emergent has not been supplying the Union since site restart, therefore no further batches are expected to be on the market.

22	**From (issuing Authority) :** Belgium : Federal Agency for Medicinal and health products	23	**Contact person:** [redacted]

24	**Signed :**	25	**Date :**	26	**Time :**

Appendix : batches list

Batchnumber	Manufacturing Date	Expiry Date	Market of destination
XD955	Mar/21	Feb/23	EEA
214A21A	Mar/21	2/apr/22	Non-EEA
205C21A	May/21	5/apr/22	Non-EEA
206C21A	Jun/21	2/apr/22	Non-EEA
209C21A	Jul/21	10/apr/22	Non-EEA
210C21A	May/21	5/apr/22	Non-EEA
211C21A	May/21	4/apr/22	Non-EEA
212C21A	May/21	9/apr/22	Non-EEA
213C21A	May/21	10/apr/22	Non-EEA
214C21A	May/21	29/apr/22	Non-EEA
1822790	Apr/21	12/apr/22	Non-EEA
1822788	May/21	15/apr/22	Non-EEA
1822789	May/21	15/apr/22	Non-EEA
1822791	May/21	16/apr/22	Non-EEA
1822792	May/21	16/apr/22	Non-EEA
1822793	May/21	18/apr/22	Non-EEA
1822794	May/21	16/apr/22	Non-EEA
1822795	May/21	23/apr/22	Non-EEA
1822799	May/21	26/apr/22	Non-EEA
1822800	May/21	25/apr/22	Non-EEA
1822801	May/21	25/apr/22	Non-EEA
1822802	May/21	25/apr/22	Non-EEA
1822803	May/21	26/apr/22	Non-EEA
1822805	Jun/21	16/may/22	Non-EEA
1822804	Jun/21	26/apr/22	Non-EEA

Ergebnisprotokoll – Qualitätsproblem COVID-19 Vaccine Jansse - VSnfD *Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths*

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Qualitätsproblem COVID-19 Vaccine Janssen		
4.12.2022	15:00 – 15:31 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	PEI: Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [redacted] BMG: [redacted]	

1) Thema

Anlagen: RAS Class II COVID-9 Vaccine Janssen, Bericht an BMG vom 30.04.2021

Die belgische Arzneimittelbehörde (AFMPS) hat einen Rapid Alert Klasse 2 gemeldet, das die Charge XD955 der COVID-19 Vaccine Janssen betrifft, die vom Hersteller Emergent Manufacturing Operations Baltimore (EMOB) hergestellt und für den europäischen Markt freigegeben wurde. Das OMCL Zertifikat für die betroffene Charge wurde von der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) erteilt und per nationaler Anerkennung durch PEI für den deutschen Markt freigegeben (09.04.2021). Die AFMPS informiert darüber, dass es in der Herstellungsstätte bereits zu Unregelmäßigkeiten kam und der Hersteller die Auflage eine PPQ (process perfomance qualification) durchzuführen nicht nachkommen konnte und somit die EU Vorgaben zur GMP-Produktion nicht erfüllt. AFMPS schlägt vor, als Vorsichtsmaßnahme den Rückruf aller Produkt-Chargen, die auf die Herstellung bei EMOB zurückgehen, sowie keine weitere solcher Produkte für den europäischen Markt freizugeben.

Ziel des Treffens war es, die weitere Vorgehensweis und ggf. Maßnahmen abzustimmen.

2) Zusammenfassung der Diskussion

- Die betroffene Charge wurde bereits im April 2021 vom PEI für den deutschen Markt freigegeben, es gab keine Auffälligkeiten hinsichtlich Qualität bei der Chargentestung.
- Nach Recherche des PEI sind keine Auffälligkeiten bei UAW-Meldungen zu der betroffenen Charge festgestellt worden.
  Die im Frühjahr 2021 festgestellten GMP-Unregelmäßigkeiten bezogen sich auf eine „cross-contamination" mit dem COVID-19-Impfstoff der Firma AstraZeneca. Die für die EU und Deutschland freigegebene Charge XD955 wurde jedoch aus einer „Drug-substance"-Charge hergestellt, die von den Unregelmäßigkeiten nicht betroffen war (vgl. [redacted] EMA LTT Covid-19-Vaccine Janssen; Charge XD955).
- Eine Rücknahme (der Chargen vom Markt) oder Widerruf (kein weiteres Inverkehrbringen) von Chargenfreigaben nach AMG erfordert als Begründung z.B. einen nachgewiesenen bzw. nachweisbaren Qualitätsmangel bei der Herstellung der Charge oder einen begründeten Verdacht auf schädliche Wirkungen des Arzneimittels (Bedenklichkeit). Beides ist hier nicht ohne weiteres zu belegen.
- BMG hat eine Abfrage bei Ländern und Großhandel eingeleitet, ob noch unverbrauchte Dosen der fraglichen Charge vorliegen.
  (Laut erster Rückmeldungen zum Zeitpunkt der Diskussion aus dem Großhandel gibt es dort keine Lagerbestände der fraglichen Charge). Es ist allerdings nicht ermittelbar, ob und wenn ja wo und wie viel Impfstoffdosen der betroffenen Charge u.U. noch in einzelnen Arztpraxen lagert.
- Die möglicherweise zu ergreifenden Maßnahmen sollten im Einklang mit den europäischen Behörden erfolgen.

Ergebnisse der Diskussion

- Das Ergebnis der Abfrage durch BMG ist abzuwarten (wenn keine Lagerbestände mehr bestehen, besteht keine Notwendigkeit, einen Rückruf einzuleiten).
- PEI nimmt Kontakt zur EMA auf und erfragt, ob von dortiger Seite Maßnahmen geplant sind und Lines-to-take zum Thema geben soll.
- PEI nimmt Kontakt zu ANSM als zuständiges OMCL auf und erfragt, ob geplant ist das OMCL-Zertifikat für die Charge zurückzunehmen.
- PEI und BMG entwickeln Kommunikationslinie zur Beantwortung etwaiger Anfragen zum Thema.

EU/EEA/PICS/MRA Rapid Alert Notification of a Quality Defect

Urgent! For Immediate Action!

RAPID ALERT NOTIFICATION OF A QUALITY DEFECT

1	**To: (see list attached)**		**Ref. No : AFMPS/RAS/2022/106**
2	**Product Recall Class of Defect :** II	3	~~Falsification / Fraud~~
4	**Product :** Covid -19 Vaccine Janssen	5	**MA number:** For use in humans
6	**Brand/Trade name:** Covid 19 Vaccine Janssen	7	**INN or Generic Name :** Adenovirus serotype 26 vector encoding SARS-CoV-2 spike protein
8	**Dosage form:** Suspension for injection	9	**Strength :** 8.92 log10 infectious units per dose of 0.5 mL
10	**Batch number:** See appendix	11	**Expiry date:** see appendix
12	**Pack size and Presentation :** Glass type I vial with 2.5 ml suspension (5 doses)	13	**Date manufactured:** see appendix
14	**MA holder:** Janssen Cilag International NV – Turnhoutseweg 30 – 2340 Beerse - Belgium		
15	**Manufacturer(API) *:** Emergent Manufacturing Operations Baltimore (EMOB), LLC _5901 East Lombard Street, Baltimore MD 21224, United States **EU Batch release site :** Janssen Pharmaceutica Turnhoutseweg 30 – 2340 Beerse - Belgium	16	**Recalling Firm (if different) :** Janssen Cilag International NV – Turnhoutseweg 30 – 2340 Beerse - Belgium
17	**Recall Number Assigned (if available) :**		

Contactpersoon:
E-mail: [redacted].be
Tel.:
Fax:

18	**Details of defect / Reason for recall :** The site fails to demonstrate full control of the manufacturing process of Janssen's viral vector drug substance with repeated contamination issues as well as a history of cross contamination with another viral vector vaccine drug substance. After [redacted] batches manufactured ([redacted] of which were terminated), the site has failed to provide [redacted] successful consecutive PPQ batches. In light of the recent contamination issues (notified on the 7th of February and updated on the 18th of March 2022) and the unsuccessful [redacted] runs, it is concluded that the site has failed to demonstrate consistent production of viral vector vaccine drug substance in accordance to the EU GMP requirements and that contamination issues are still present and are not under control which presents a risk to the quality of the vaccines and public health.				
19	**Information on distribution including exports (type of customer, e.g. hospitals) :** EEA and non EEA countries (Covax programme)				
20	**Action taken by issuing Authority:**				
21	**Proposed action** Recall of the drug product batches which used drug substances originating from the EMOB site as a precautionary measure. Previous DS batches that were supplied to the Union market under exemptional released, (intended at the time for emergency use), should be recalled and discarded, as well as all the final vaccines that were manufactured thereafter. No further DS batches originating from Emergent EMOB should be imported nor allowed to be processed for the intent of the Union, even if further exported. Nevertheless, according to the state of knowledge, Emergent has not been supplying the Union since site restart, therefore no further batches are expected to be on the market.				
22	**From (issuing Authority) :** Belgium : Federal Agency for Medicinal and health products		23	**Contact person:** [redacted]	
24	**Signed :**	25	**Date :**	26	**Time :**

Appendix : batches list

Batchnumber	Manufacturing Date	Expiry Date	Market of destination
XD955	Mar/21	Feb/23	EEA
214A21A	Mar/21	2/apr/22	Non-EEA
205C21A	May/21	5/apr/22	Non-EEA
206C21A	Jun/21	2/apr/22	Non-EEA
209C21A	Jul/21	10/apr/22	Non-EEA
210C21A	May/21	5/apr/22	Non-EEA
211C21A	May/21	4/apr/22	Non-EEA
212C21A	May/21	9/apr/22	Non-EEA
213C21A	May/21	10/apr/22	Non-EEA
214C21A	May/21	29/apr/22	Non-EEA
1822790	Apr/21	12/apr/22	Non-EEA
1822788	May/21	15/apr/22	Non-EEA
1822789	May/21	15/apr/22	Non-EEA
1822791	May/21	16/apr/22	Non-EEA
1822792	May/21	16/apr/22	Non-EEA
1822793	May/21	18/apr/22	Non-EEA
1822794	May/21	16/apr/22	Non-EEA
1822795	May/21	23/apr/22	Non-EEA
1822799	May/21	26/apr/22	Non-EEA
1822800	May/21	25/apr/22	Non-EEA
1822801	May/21	25/apr/22	Non-EEA
1822802	May/21	25/apr/22	Non-EEA
1822803	May/21	26/apr/22	Non-EEA
1822805	Jun/21	16/may/22	Non-EEA
1822804	Jun/21	26/apr/22	Non-EEA

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Per E-Mail an: [redacted]

Der Präsident

Ansprechpartner/in: [redacted]
Telefon: +49 (0) 6103 77-[redacted]
Fax: +49 (0) 6103 77-[redacted]
De-Mail: pei@pei.de-mail.de

Unser Zeichen: N2.00.01.01/0019#0303

30.04.2021

Lines-to-take on Cross contamination at US manufacturing site for the active substance in COVID-19 Vaccine Janssen

E-Mail vom: 30.04.2021 **Geschäftszeichen: 113**

Berichterstatter: [redacted]

Zu den aufgetretenen Unregelmäßigkeiten bei der Herstellung von Chargen des COVID-19-Impfstoffs der Firma Janssen übermittelt das Paul-Ehrlich-Institut folgende Hintergrundinformationen:

Es gab bei der Firma Emergent ein „cross-contamination"-Problem, das daran erkannt wurde, dass bei den „in-process"-Testungen des Herstellungsprozesses für den Janssen-Impfstoff, der replikationsunfähigen humanen Adenovirus-Vektor enthält, ChAdOx-Adenovektoren gefunden wurden, die Bestandteil des Impfstoffs von AstraZeneca sind. Die betroffene „Drug Substance" (DS)-Charge 21003600 wurde nicht weiterverwendet.

Bei den drei weiteren Chargen („PPQ") 21003042, 21003117 und 21003124 wurden diese Verunreinigungen nicht gefunden. Die Evaluation dieses Befunds durch den EMA-Rapporteur ergab daher, dass es sich bei den Unregelmäßigkeiten der Charge 21003600 um einen isolierten Vorfall handelt.

Bei der durch den Vorfall hinsichtlich der Charge 21003600 angestoßenen Inspektion durch die US-FDA wurde festgestellt, dass es bei Charge 21003124 Unregelmäßigkeiten im Personalfluss (Einschleusen in Produktionsbereiche, Anlegen von Schutzkleidung etc.) und dem Abfallfluss mit der vorherigen Charge 21002117 gab. Deswegen wurden die finalen „Drug Product"-Chargen, in die die aktive Substanz der DS-Chargen 21003124,

21003124 und 21002117 eingeflossen waren, zurückgehalten, bis die Inspektion abgeschlossen und eine finale Schlussfolgerung erarbeitet ist.

Die infrage stehende „final lot"-Charge XD955, welche für die EU und Deutschland freigegeben ist, wurde aus der Drug Substance-Charge 21003117 hergestellt. Damit ist es weder von der initialen „cross contamination"-Unregelmäßigkeit noch von der finalen Bewertung der FDA-Inspektion betroffen (die primär die Charge 21003124 untersucht) und kann somit verwendet werden.

Gezeichnet am 30.04.2021

Prof. Dr. Klaus Cichutek

[redacted]

Betreff: WG: Einladung zum WebEx-Meeting: Rücknahme Charge J&J XD955
Ort: WebEx Online

Beginn: Mi 13.04.2022 17:15
Ende: Mi 13.04.2022 18:15

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Zugesagt

Organisation: Leitung

Hallo,

angesichts der aktuellen Entwicklungen bittet Herr Cichutek heute um ein erneutes WebEx. Siehe auch Mail und Infos im Attachment.

Gruß
[redacted]

-----Ursprünglicher Termin-----
Von: Leitung über Cisco WebEx <leitung@pei.de>
Gesendet: Mittwoch, 13. April 2022 16:55
An: Leitung über Cisco WebEx; Plumbaum, Ina
Betreff: Einladung zum WebEx-Meeting: Rücknahme Charge J&J XD955
Zeit: Mittwoch, 13. April 2022 17:15-18:15 Europe.
Ort: WebEx Online

Hallo [redacted]

Leitung lädt Sie zu diesem WebEx-Meeting ein:

Rücknahme Charge J&J XD955
Gastgeber: Leitung

Bitte nutzen Sie folgenden Link, um zum geplanten Zeitpunkt am Meeting teilzunehmen:

Am Meeting teilnehmen

Wann: Mittwoch, 13. April 2022, 17:15 (1 Std.), Europäische Sommerzeit (Berlin, GMT+02:00).

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer:
993 316 450

Passwort:
(Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
993 316 450

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?

© 2022 Cisco und/oder angeschlossene Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.

Ergebnisprotokoll – Qualitätsproblem COVID-19 Vaccine Janssen – Follow-up Rücknahme Charge XD 955 ~~VSnfD~~

Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Qualitätsproblem COVID-19 Vaccine Janssen – Rücknahme Charge XD 955		
4.13.2022	17:15 – 18:05 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [redacted]	

1) Neue Entwicklungen seit 12.04.2022

Anlagen: LTT der EMA vom 13.04.2022, E-Mail Pr mit Arbeitsaufträgen vom 13.04.22, Auswertung S1 Melderaten

In Erledigung der Arbeitsaufträge vom 12.04.2022 erhielt PEI folgende Rückmeldungen:

- Erste Rückmeldungen von Bundesländern an BMG ergaben, dass noch minimale Restbestände (z.B. 6-9 vials) der Charge in einigen Bundesländern vorhanden sind (z.B. Bayern, Sachsen)
- EMA hat inzwischen LTT herausgebracht und eine Abfrage bei MS gestartet. Vorläufiges Ergebnis: Mehrere MS, bei denen noch Reste der Charge vorhanden waren, haben die Chargenfreigabe widerrufen und die Reste zurückgerufen.
- ANSM, das als OMCL das OCABR-Freigabe-Zertifikat ausgestellt hatte, auf dem auch die deutsche Chargenfreigabe beruht, hat mitgeteilt, dass das Zertifikat für ungültig erklärt werden soll.

Basierend auf diesen Informationen wird in Abstimmung mit BMG (siehe dazu auch Mail von AL 1 BMG von 16:27 Uhr) ebenfalls Handlungsbedarf in Deutschland gesehen. Die Chargenfreigabe soll vom PEI widerrufen werden. Die Restbestände der Charge sollen vorsorglich zurückgeholt werden.

Pr hat dazu in seiner Mail folgende Arbeitsaufträge im PEI festgelegt, die hier besprochen, bzw. deren Unklarheiten beseitigt werden sollen:

1) Vorbereitung eines Widerruf-Bescheids der Chargenfreigabe bis 14.04. mittags durch FG 2/1 und S4. Laut BMG sollten Adressaten Zulassungsinhaber und BMG sein. Rückruf anordnen, keine Dosen sollten mehr verimpft werden.
2) ZEPAI wird gebeten (ggf. über die Bundeswehr) herauszufinden, ob Dosen dieser Charge über Bundeswehr ausschließlich an die Länderhubs zur Verabreichung in den Impfzentren ausgeliefert wurden (in diesem Fall Info-Verteiler über Widerruf nur an die Länder (Länder-Adressliste von BMG-Abtlg. 1 anfordern)) oder ob über den Großhandel geliefert wurde, bei dem Ärzte/innen Dosen bestellen konnten (Länderverteiler und Ärzte-Info evtl. durch Rote-Handbrief)
3) Mit BMG abzustimmende Sprachregelung vorbereiten durch L3 mit 2/1 und S4:
   - Widerruf der Chargenfreigabe des PEI nach Entfall des europäischen Freigabebescheids durch zuständiges europäisches OMCL aus Vorsorgegründen notwendig, obwohl kein konkreter Qualitätsdefekt bei der Charge XD955 festgestellt wurde.
   - Europäischer Freigabebescheid wurde nullifiziert, weil die Wirkstoffherstellerfirma in den USA im Rahmen einer Inspektion keine konsistente Einhaltung der GMP-Bedingungen bei der Produktion weiterer Wirkstoffchargen demonstrieren konnte.
   - Konkreter Qualitätsmangel wurde bei Untersuchungen der Wirkstoffcharge, mit der Impfstoffcharge XD955 hergestellt wurde, in 2021 nicht festgestellt.
   - PEI hat am 13.04.2022 vorliegende Verdachtsfallmeldungen zum COVID Vaccine Janssen untersucht und keine mit Impfstoffdosen der Charge XD955 verbundene Risikosignale festgestellt, die Zweifel an der Sicherheit und Wirksamkeit der Dosen der Charge XD955 aufkommen lassen. Geimpfte können ganz beruhigt sein.

Ergebnisprotokoll – Qualitätsproblem COVID-19 Vaccine Janssen – Follow-up Rücknahme Charge XD 955 ~~VSnfD~~

Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths

2) Zusammenfassung der Diskussion zu den einzelnen Aufträgen und Entscheidungen

Zu 1)

- Laut S4 reicht der fehlende GMP-Nachweis für die Herstellungsstätte rechtlich zwar als Begründung für den Widerruf der Chargenfreigabe, nicht jedoch für einen Produktrückruf. Die Erforderlichkeit eines Produktrückrufs muss gesondert begründet werden, da es sich hier um einen stärkeren Eingriff handelt. Die Charge hat die Spezifikationen in der Chargenprüfung ja erfüllt und zeigte keinerlei Hinweise auf Sicherheitsprobleme oder verminderte Wirksamkeit gegenüber anderen J&J-Chargen.
    - Vorschlag: Aufgrund der GMP-Probleme in der genannten Herstellstätte kann die Langzeitstabilität dieser Charge bis zum Ende der Haltbarkeitsdauer (2023) nicht gewährleistet werden. Daher sollte sie für künftige Impfkandidaten nicht mehr angewendet werden.
- S4 muss prüfen, wie die BMG-Vorgabe, den Bescheid sowohl an den Zulassungsinhaber als auch an das BMG als Inverkehrbringer zu adressieren, rechtlich sauber umgesetzt werden kann. Wichtig wäre zu klären, in wessen Verantwortung der Produktrückruf liegt.
    - Produktrückruf ist in Verantwortung von BMG als Inverkehrbringer.
- S1 teilt mit, dass er mit dem Stufenplanbeauftragten von J&J bereits dazu telefoniert hat. Die Firma erwartet bereits eine Maßnahme des PEI. S4 sieht darin eine Möglichkeit, auf eine offizielle Anhörung vor Bescheidversand zu verzichten.
    - S1 wird dies dem Stufenplanbeauftragten nochmal mitteilen und um Verzicht auf förmliche mündliche Anhörung bitten.

Zu 2)

- ZEPAI hat bereits eine Tabelle von der Bundeswehr zur Verteilung dieser Charge erhalten. Aus dieser scheint hervorzugehen, dass alle Dosen dieser Charge über die Länderhubs an Impfzentren verteilt wurden. In diesem Fall würde eine Information der Länderhubs über den Rückruf reichen. Einzige Unklarheit besteht in einer Rücklieferung durch die [redacted] Apothekergenossenschaft [redacted], was darauf hindeuten könnte, dass einige Dosen doch in den Großhandel und damit an Arztpraxen gelangt sind.
    - ZEPAI wird dies mit Bundeswehr bzw. entsprechendem Bundesland klären und auch die aktuelle Adressliste der Länderhubs vom BMG besorgen. Die Informationen werden an Pr, S4, S1 und 2/1 weitergegeben.
- S1 wird die Information der Länderbehörden und –hubs über den notwendigen Rückruf übernehmen.

Zu 3)

- Je nachdem, ob die betroffene Charge nur über die Länder verteilt und in deren Impfkampagnen eingesetzt wurde oder ob sie auch über den Großhandel an einzelne Arztpraxen verteilt wurde, sind unterschiedliche Kommunikationsmaßnahmen erforderlich. Im ersten Fall reicht der oben beschriebene Informationsfluss über die Länder und eine Sprachregelung für Rückfragen. Im zweiten Fall müssen die Ärzte evtl. über breitere Kommunikationsmaßnahmen (z.B. Rote Hand Brief, Web-Info…) erreicht werden. Dadurch ist mit einer zeitnahen hohen öffentlichen Aufmerksamkeit zu rechnen. Das wird zu einer hohen Beunruhigung bei denjenigen führen, die mit dieser Charge geimpft wurden. Ggf. muss dann auch eine Hotline für Betroffene eingerichtet werden.
- L3 benötigt für Sprachregelung eine Erklärung, warum gerade zum jetzigen Zeitpunkt der Rückruf erfolgt.
    - Ergebnis der Inspektion lag am 01.04. vor. Danach RA und Nullifizierung des OMCL-Zertifikats (siehe auch EMA LTT). Das ist der Anlass für den Rückruf.
- L3 muss erklären können, was die mögliche Verminderung der Langzeitstabilität genau bedeutet. Führt dies zu Sicherheitsrisiken? Ab welchem Zeitpunkt ist mit einer solchen Verminderung zu rechnen? Die Charge ist ja bereits seit einem Jahr in Verkehr.
    - S4 schlägt vor, im Bescheid darauf einzugehen, warum kein Sicherheitsproblem gesehen wird, so dass dies auch entsprechend kommuniziert werden kann.

Ergebnisprotokoll – Qualitätsproblem COVID-19 Vaccine Janssen – Follow-up Rücknahme Charge XD 955 ~~VSnfD~~

Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths

Weiteres Vorgehen

- 2/1 und S4 bereiten Bescheid bis 14.04. Mittag vor. Erster Aufschlag durch 2/1. L3 wird mit informiert, damit Infos in Sprachregelung eingehen können.
- L3 bereitet ebenfalls Sprachregelung bis 14.04. mittags vor. Diese wird dann mit BMG abgestimmt.
- ZEPAI klärt Verteilung mit Bundeswehr und gibt Adressenliste des BMG an S1 weiter.
- Je nach weiteren Entwicklungen ggf. erneute Besprechung am 14.04. nachmittags.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13.04.2022
For internal use only – Do not publish.

Lines to take

Please note that this document is NOT intended for publication; it is only for internal use by press officers to respond to any queries from external parties.

Non-compliance with good manufacturing practice (GMP) at a site producing the active substance for COVID-19 Vaccine Janssen

Vaccines used in EU not affected by contamination

- In June 2020, EU authorities took steps to safeguard the quality of COVID-19 Vaccine Janssen in the EU after contamination had occurred at one of the sites that manufacture the active substance.[1] The site, in Maryland, United States, is owned by Emergent Biosolutions.
- Since then, regulatory authorities have been working with Emergent Biosolutions to ensure that it complies with requirements of good manufacturing practice (GMP). The company implemented measures to correct deficiencies at the site, and in October 2021 EU authorities jointly inspected the site with international partners.[2]
- After the inspection, further information about the latest batches emerged showing that the site continues to face problems despite the corrective measures the company implemented.[3]
- On 1 April 2022, taking into account the inspection findings and information that subsequently emerged, authorities in the EU declared the site non-GMP compliant. This conclusion was shared with the international partners that participated in the inspection.
- As a consequence of the site's GMP non-compliance, the site cannot resume supplying active substances to be used in the EU and vaccines containing the active substance previously produced by the site are to be recalled, including those sent to non-EU countries as part of COVAX.

[1] A batch of the active substance for COVID-19 Vaccine Janssen had been contaminated with materials for another vaccine manufactured at the same site.
[2] Inspectors came from Health Canada, the South African Health Products Regulatory Authority and Belgium's Federal Agency for Medicines and Health Products.
[3] The new information concerned 2 test batches which Emergent manufactured in order to demonstrate that the site was capable of properly managing the manufacturing process. The test batches showed evidence of contamination.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 ● 1083 HS Amsterdam ● The Netherlands
Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000 An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2024. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Do not Publish

- In October 2021, EU authorities agreed to the exceptional release of vaccines containing the active substance from three batches manufactured at the site. These batches were to be used only in the event of an emergency and a shortage of COVID-19 vaccines as considered by the national competent authority. A review of three batches showed that they were not affected by the contamination.
- National authorities in the EU will consider what actions to take with respect to any remaining vaccines on their market containing active substance from this site.
- According to available information, batches of the vaccine used in the EU were not affected by the contamination. Therefore, people in the EU who have been vaccinated with COVID-19 Vaccine Janssen containing the active substance from this or any other site have no reason to be concerned.
- Emergent Biosolutions must show that it is in compliance with GMP before it can resume supply of products to the EU, including products that EU sends to non-EU countries as part of COVAX.
- Authorities in the EU will continue working with international partners to ensure that vaccines in the EU meet the highest standards of quality.

Do not publish

Von: Pr
An: [redacted] virusimpfstoffe; [redacted] pharmakovigilanz1; [redacted] ZEPAI I Headoffice; rechtsreferat; [redacted]
Cc: [redacted] Leitung; Pressestelle, Paul-Ehrlich-Institut; Vieths, Stefan
Betreff: BMG stimmt zu: Widerruf der Chargenfreigabe XD955 des COVID-19 Impfstoff Janssen bis morgen Mittag, bitte
Datum: Mittwoch, 13. April 2022 16:42:35
Anlagen: AW Urgent information on decision to possible recall of JJ vaccine batch XD955.msg
Melderaten nach COVID-19 Vaccine Janssen.xlsx
Dringlichkeit: Hoch

Hallo,

1) Widerruf-Bescheid bis morgen Mittag vorbereiten, bitte (2/1 und S4). Adressat Firma und BMG (sagt BMG). Rückruf anordnen, keine Dosen sollten mehr verimpft werden.
2) ZEPAI wird gebeten (über die Bundeswehr?) herauszufinden, ob Dosen dieser Charge über Bundeswehr an die Länderhubs ausgeliefert wurden (in diesem Fall Info-Verteiler über Widerruf nur an die Länder (Länder-Adressliste von BMG-Abtlg. 1 anfordern)) oder ob über den Großhandel geliefert wurde, bei dem Ärzte/innen Dosen bestellen konnten (Länderverteiler und Ärzte-Info durch Rote-Handbrief) -> Info an S4, cc 2/1
3) Sprachregelung vorbereiten durch L3 mit 2/1:
   - Widerruf der Chargenfreigabe des PEI nach Entfall des europäischen Freigabebescheids durch zuständiges europäisches OMCL aus Vorsorgegründen notwendig, obwohl kein konkreter Qualitätsdefekt bei der Charge XD955 festgestellt wurde.
   - Europäischer Freigabebescheid wurde nullifiziert, weil die Wirkstoffherstellerfirma in den USA im Rahmen einer Inspektion (durch wen?) keine konsistente Einhaltung der GMP-Bedingungen bei der Produktion weiterer Wirkstoffchargen demonstrieren konnte
   - konkreter Qualitätsmangel wurde bei Untersuchungen der Wirkstoffcharge, mit der Impfstoffcharge XD955 hergestellt wurde, in 2021 nicht festgestellt
   - PEI hat am 13.04.2022 vorliegende Verdachtsfallmeldungen zum COVID Vaccine Janssen untersucht und keine mit Impfstoffdosen der Charge XD955 verbundene Risikosignale festgestellt, die Zweifel an der Sicherheit und Wirksamkeit der Dosen der Charge XD955 aufkommen lassen. Geimpfte können ganz beruhigt sein.

Mit freundlichen Grüßen
Kind regards

Klaus Cichutek

Von: Müller, Thomas -AL -1 BMG
An: [redacted]; 11 BMG; 1 BMG
Cc: COVID-19-vaccines; 113 BMG; [redacted]; Cichutek, Klaus
Betreff: AW: Urgent information on decision to possible recall of J&J vaccine batch XD955
Datum: Mittwoch, 13. April 2022 16:26:50
Anlagen: image002.png

Liebe [redacted] lieber [redacted]

Herr Cichutek hat mich gerade informiert, dass die frz. Referenzbehörde ANSM das Zertifikat für XD955 aufgehoben hat und damit auch das EU-Zertifikat erlischt. Wir müssen daher Restbestände vorsorglich zurückholen, eine Gefährdung bzw. Beeinträchtigung von Qualität und Sicherheit liegt nach den Untersuchungen zur Freigabe der Charge, die u.a. für die Charge XD955 durchgeführt wurde, nicht vor.

PEI wird einen Text mit uns abstimmen. Bitte diesen Text abwarten mit der Information der Länder, damit wir gleich den Rückruf einbauen können.

Viele Grüße, Thomas Müller

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Thomas Müller

Bundesministerium für Gesundheit

G7 GERMANY

Leiter der Abteilung 1 - Arzneimittel, Medizinprodukte und Biotechnologie
Head of Directorate General 1 - Drugs, Medical Devices, Biotechnology

Bundesministerium für Gesundheit

Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 18441-[redacted]
Fax +49 (0)30 18441-[redacted]
Thomas.Mueller[redacted]
www.bundesgesundheitsministerium.de
www.twitter.com/BMG_Bund
www.facebook.com/BMG.Bund

Hinweis zu externen Links: Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss. Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im BMG können Sie der Datenschutzerklärung auf https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html entnehmen.

Von: [redacted]
Gesendet: Mittwoch, 13. April 2022 16:00
An: 11 BMG [redacted]; 1 BMG [redacted]
Cc: COVID-19-vaccines [redacted]; 113 BMG [redacted];
[redacted]
Betreff: WG: Urgent information on decision to possible recall of J&J vaccine batch XD955

Lieber Herr Müller,

seitens der Länderkolleginnen und –kollegen erhalten wir vermehrt Anfragen zu den Beständen bei den Großhandlunge bzw. weiteren Informationen zu dem Sachverhalt (siehe beigefügte Mails).

Die Abfrage des PHAGRO hat ergeben, dass kein COVID-19 Vaccine Janssen (J&J) mit der Charge XD955 in den Lagern des vollversorgenden pharmazeutischen Großhandels vorhanden ist (siehe auch beigefügte Übersicht).

Ich bitte daher um Billigung der u.s. vorläufigen Kommunikation an die Länder.

Vielen Dank und viele Grüße,
[redacted]

****
An: Länder
Cc: PHAGRO, PEI

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihre schnellen Rückführungen zum Bestand des COVID-19 Vaccine Janssen® (J&J) mit der Charge XD955.

Neben der Abfrage zu Länderbeständen wurden auch die vollversorgenden Arzneimittelgroßhandlungen um Übermittlung der Bestände dieser Charge gebeten. Nach Rückmeldung des PHAGRO befindet sich kein COVID-19 Vaccine Janssen (J&J) mit der Charge XD955 in den Lagern des vollversorgenden pharmazeutischen Großhandels.

Der Impfstoff COVID-19 Vaccine Janssen® (J&J) mit der Charge XD955 wurde zum überwiegenden Teil an die Länder ausgeliefert.

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist zum weiteren Vorgehen im Austausch mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie dem französischen OMCL, welches die o.g. Charge des COVID-19 Vaccine Janssen® (J&J) für die EU freigegeben hat.
Sowohl das PEI als auch das BMG werden Sie –sobald verfügbar – mit weiteren Erkenntnissen informieren.

Von: Müller, Thomas -AL -1 BMG [redacted]

Gesendet: Mittwoch, 13. April 2022 13:39
An: 'Pr' [redacted]; 1 BMG [redacted]
Cc: 11 BMG [redacted]; 113 BMG [redacted]; Leitung [redacted]>
Betreff: AW: Urgent information on decision to possible recall of J&J vaccine batch XD955

Lieber Herr Cichutek, danke. Aus der Nachricht lässt sich unmittelbare Gefährdung nicht ableiten. Daher einverstanden. Thomas Müller

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Thomas Müller

_____

Bundesministerium für Gesundheit

G7 GERMANY

Leiter der Abteilung 1 - Arzneimittel, Medizinprodukte und Biotechnologie
Head of Directorate General 1 - Drugs, Medical Devices, Biotechnology

Bundesministerium für Gesundheit

Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 18441-[redacted]
Fax +49 (0)30 18441-[redacted]
Thomas.Mueller[redacted]
www.bundesgesundheitsministerium.de
www.twitter.com/BMG_Bund
www.facebook.com/BMG.Bund

Hinweis zu externen Links: Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss. Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im BMG können Sie der Datenschutzerklärung auf https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html entnehmen.

Von: Pr [redacted]
Gesendet: Mittwoch, 13. April 2022 13:25
An: 1 BMG [redacted]>
Cc: 11 BMG [redacted]; 113 BMG [redacted]; Leitung [redacted]>
Betreff: WG: Urgent information on decision to possible recall of J&J vaccine batch XD955

Hallo Herr Müller,

heute Nachmittag mache ich noch einen detaillierten Vorschlag zur Vorgehensweise.

Von der EMA-Geschäftsstelle kam jetzt:

To answer your questions, at this stage EMA is not aware of any markets starting to recall. However, I will follow-up with the EEA MSs and will enquire.

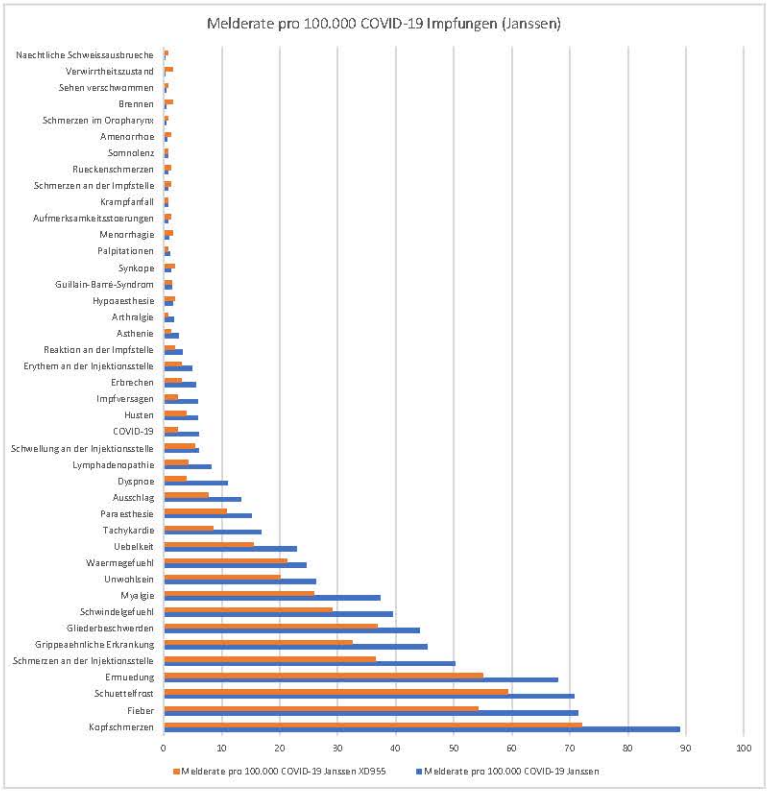
OMCL-Frankreich will uns heute informieren, ob das EU-Zertifikat aufrecht erhalten wird.

Solange das EU-Zertifikat aufrecht erhalten wird, tendieren wir dazu, die Bundesländer mit einem Text über die PEI-Einschätzung zu informieren, dass die Charge i.O. ist. Den Text stimme ich mit Ihnen ab.

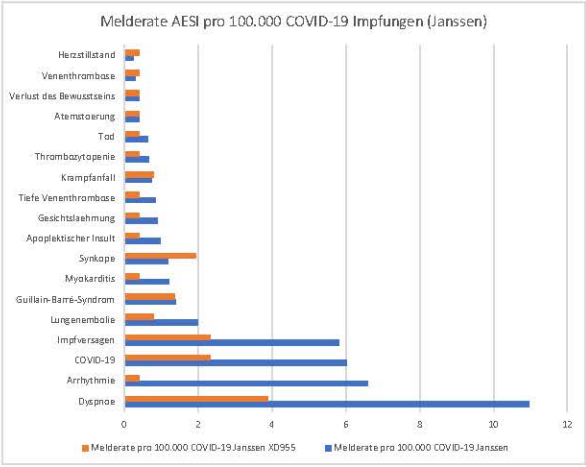
Mit freundlichen Grüßen
Kind regards

Klaus Cichutek

Reaktionen	Meldderate pro 100.000 COVID-19 Janssen	Meldderate pro 100.000 COVID-19 Janssen XD955
Kopfschmerzen	89,02	72,09
Fieber	71,38	54,26
Schuettelfrost	70,69	59,3
Ermuedung	67,88	55,04
Schmerzen an der Injektior	50,3	36,43
Grippeaehnliche Erkrankur	45,48	32,56
Gliederbeschwerden	44,04	36,82
Schwindelgefuehl	39,41	29,07
Myalgie	37,26	25,97
Unwohlsein	26,18	20,16
Waermegefuehl	24,64	21,32
Uebelkeit	22,9	15,5
Tachykardie	16,78	8,53
Paraesthesie	15,05	10,85
Ausschlag	13,31	7,75
Dyspnoe	10,97	3,88
Lymphadenopathie	8,19	4,26
Schwellung an der Injektio	6,09	5,43
COVID-19	6,01	2,33
Husten	5,93	3,88
Impfversagen	5,82	2,33
Erbrechen	5,59	3,1
Erythem an der Injektionss	4,82	3,1
Reaktion an der Impfstelle	3,28	1,94
Asthenie	2,54	1,16
Arthralgie	1,76	0,78
Hypoaesthesie	1,54	1,94
Guillain-Barré-Syndrom	1,35	1,38
Synkope	1,19	1,94
Palpitationen	1,05	0,78
Menorrhagie	0,96	1,55
Aufmerksamkeitsstoerung	0,8	1,16
Krampfanfall	0,74	0,78
Schmerzen an der Impfstel	0,72	1,16
Rueckenschmerzen	0,69	1,16
Somnolenz	0,69	0,78
Amenorrhoe	0,55	1,16
Schmerzen im Oropharynx	0,47	0,78
Brennen	0,33	1,55
Sehen verschwommen	0,33	0,78
Verwirrtheitszustand	0,25	1,55
Naechtliche Schweissausbr	0,22	0,78



AESI Reaktionen	Meldderate pro 100.000 COVID-19 Janssen	Meldderate pro 100.000 COVID-19 Janssen XD955
Dyspnoe	10,97	3,88
Arrhythmie	6,59	0,39
COVID-19	6,01	2,33
Impfversagen	5,82	2,33
Lungenembolie	1,98	0,78
Guillain-Barré-Syndrom	1,38	1,35
Myokarditis	1,21	0,39
Synkope	1,19	1,94
Apoplektischer Insult	0,96	0,39
Gesichtslaehmung	0,88	0,39
Tiefe Venenthrombose	0,83	0,39
Krampfanfall	0,74	0,78
Thrombozytopenie	0,66	0,39
Tod	0,63	0,39
Atemstoerung	0,39	0,39
Verlust des Bewusstseins	0,39	0,39
Venenthrombose	0,28	0,39
Herzstillstand	0,25	0,39



[redacted]

Betreff: WG: Einladung zum WebEx-Meeting: Externer Krisenstab: Omikron-adaptierte COVID-Impfstoffe - Schutz gegen BA.4 und BA.5
Ort: WebEx Online

Beginn: Fr 10.06.2022 11:00
Ende: Fr 10.06.2022 12:00

Serientyp: (Keine Angabe)

Besprechungsstatus: Zugesagt

Organisation: [redacted]

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Herr Cichutek möchte zu dem folgenden Sachverhalt eine Sitzung des Externen Krisenstabs einberufen:

Am Montag und Dienstag werden wir zusammen mit Minister Lauterbach die Gespräche mit Biontech und am Dienstag mit Moderna zur möglichen Omikron-BA.5-Adaptation der Herbst-COVID-Impfstoffe führen.

Aus den bisherigen Moderna-Daten meint Herr Minister Lauterbach zu entnehmen, dass die Impfstoffeffektivität bzw. das (mögliche) Korrelat „Titer neutralisierender Antikörper" gegen BA.5 schwach ausfallen könnte. Diesem Argument folgend möchte er nach Herrn Cichuteks Verständnis Biontech und Moderna zu einem sofortigen Switch auf Wuhan/BA.5-RNAs drängen.

[redacted] wurde gebeten, für den Termin eine wissenschaftliche Argumentation vorzubereiten für seinen Vorschlag für unsere PEI-Position zum von Herrn Lauterbach angedachten sofortigen Umstellen der Herbstimpfstoffe auf Wuhan/BA.

Dies soll zur Diskussion gestellt und eine finale PEI-Position abgestimmt werden, die dann auch gegenüber dem BMG vertreten werden soll.

Wir hoffen, dass Sie alle teilnehmen können. Leider gibt es hier terminlich keine Flexibilität. Essentiell sind AL 1, AL 2 und FG 2/1. Die Einwahldaten sind unten angehängt.

Viele Grüße
[redacted]

-----Ursprünglicher Termin-----
Von: [redacted] über Cisco WebEx [redacted]
Gesendet: Donnerstag, 9. Juni 2022 20:04
An: [redacted] über Cisco WebEx; Leitung
Betreff: Einladung zum WebEx-Meeting: Externer Krisenstab: Omikron-adaptierte COVID-Impfstoffe - Schutz gegen BA.4 und BA.5
Zeit: Freitag, 10. Juni 2022 11:00-12:00 Europe.
Ort: WebEx Online

Hallo Leitung,

[redacted] **lädt Sie zu diesem WebEx-Meeting ein:**

Externer Krisenstab: Omikron-adaptierte COVID-Impfstoffe - Schutz gegen BA.4 und BA.5

Gastgeber: [redacted]

Bitte nutzen Sie folgenden Link, um zum geplanten Zeitpunkt am Meeting teilzunehmen:

Am Meeting teilnehmen

Wann: Freitag, 10. Juni 2022, 11:00 (1 Std.), Europäische Sommerzeit (Berlin, GMT+02:00).

Zugriffsinformationen

Meeting-Nummer:
994 403 658

Passwort:
(Für dieses Meeting brauchen Sie kein Passwort.)

Audio-Verbindung

+49610377 8300 (PEI Webex)
+49610377 8301 (PEI WebEx English)

Zugriffscode:
994 403 658

Wir liefern die Kraft der Zusammenarbeit
Das Team von onlinemeeting.pei.de

Benötigen Sie Hilfe?

© 2022 Cisco und/oder angeschlossene Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.

Ergebnisprotokoll – Omikron-adaptierte COVID-Impfstoffe - ~~VSnfD~~

Einstufung aufgehoben am 30.04.2026 durch Prof. Dr. Stefan Vieths

WebEx-Konferenz Externer Krisenstab – Omikron-adaptierte COVID-Impfstoffe - Schutz gegen BA.4 und BA.5		
6.10.2022	11:00 – 12:10 Uhr	WebEx
Einberufen von	Prof. Dr. Klaus Cichutek	
Protokollführer	[redacted]	
Teilnehmende	Klaus Cichutek, Stefan Vieths, [redacted]	

1) Thema

Vor dem Hintergrund der möglichen anstehenden Beschaffung von Omikron-adaptierten bivalenten Impfstoffen der Firmen BioNTech und Moderna zur Pandemievorbereitung im Herbst hat Herr Minister Lauterbach die Sorge geäußert, dass die sich aktuell in der Entwicklung befindlichen bivalenten Impfstoffe (Wuhan/Omikron-BA.1 (Moderna und Biontech/Pfizer)) und monovalenten Omikron-BA.4/5-Impfstoffe (Biontech-Pfizer) keinen ausreichenden Schutz gegen COVID-19 bzw. Infektion mit den im Herbst vermutlich vorherrschenden Sublinien Omikron-BA.4/ BA.5 bieten könnten. Es steht im Raum, ob den Firmen durch BMG nachdrücklich nahegelegt werden sollte, die Entwicklung sofort auf einen bivalenten Wuhan/Omikron BA.5-Impfstoff umzustellen.

Es werden kommenden Montag (13.06.) und Dienstag (14.06) Gespräche im kleinen Kreis zwischen BMG und PEI/ZEPAI jeweils einzeln mit den beiden Firmen zu diesem Thema stattfinden.

Ziel des Treffens war es, eine gemeinsame Position des PEI hinsichtlich einer Umstellung zum Wuhan/Omikron-BA.5-Impfstoff zu entwickeln.

2) Zusammenfassung der Diskussion

Anlage: Moderna Communication

- Die vom BMG geäußerte Sorge nicht ausreichenden Infektionsschutzes durch Varianten-angepasste COVID-19-Impfstoffe mit BA.1-Komponente beruht u.a. auf publizierten Neutralisationstitern (NAb) nach (Durchbruchs-)Infektionen mit Omikron BA.5 (in 3x COVID-Geimpften (Prototyp-Impfstoff mit Wuhan-mRNA) und bei naiven Personen. Hier waren die NAb-Titer gegen BA.5 im Vergleich zu BA.1 deutlich geringer (bei Durchbruchsinfektionen um den Faktor 2-3).

- Bisher liegen keine Daten der Firmen zu NAb-Titern gegenüber Omikron BA.4 / BA.5 nach Boosterimpfung mit den bivalenten Impfstoffkandidaten (Wuhan/BA.4/5-Kombination) vor.

- BioNTech hat in einer E-Mail-Kommunikation einige Daten zu NAb-Titern in Mäusen nach Omikron-BA.1-mRNA-Impfung gesendet, die aber noch keine statistische Signifikanz zeigen.

- Moderna hat eine vorläufige Zusammenfassung einer Interims-Analyse der Studie P205 gesendet (Anlage), in der die Boosterwirkung des bivalenten Impfstoffkandidaten Wuhan/BA.1 mit der des parentalen monovalenten Wuhan-Impfstoffs verglichen wird. In Abbildung 1 werden die NAb-Titer (GMT) gegen Omikron (Subtyp BA.1) dargestellt und eine *superiority* des bivalenten gegenüber dem parentalen Impfstoff postuliert.

- Aufgrund der großen „antigenischen Distanz" zwischen der Wuhan-Variante und den Omikron-Sublinien kann mit einer Impfung mit dem bivalenten Wuhan-Omikron-Impfstoff möglicherweise hinsichtlich Omikron BA.1 ein variantenspezifisches Priming erreicht werden und eine Booster-Impfung mit dem bivalenten (Wuhan/Omikron)-Impfstoff könnte die NAb-Titer erhöhen, weil Antikörper gegen die im Impfstoff vorhandenen BA.1-Epitope (nicht Omikron-Varianten oder Omikron-Spikeprotein) gebildet oder erhöht werden.

- Bisherige publizierte Daten zeigen eine Reduktion der NAb-Titer gegenüber neu auftretenden Varianten und geben ein Indiz dafür, dass mit einer Reduktion im Schutz vor Infektion zu rechnen ist. Effektivitätserhebungen weisen bisher darauf hin, dass aber mit einer ähnlichen oder nur moderat geringeren Schutzwirkung gegen COVID-19 bzw. schweren Verläufen zu rechnen sein könnte.

- Die Daten zum mRNA-1273.214-Impfstoffkandidaten (Wuhan/BA.1; Moderna) zeigen einen Vorteil gegenüber dem parentalen Wuhan-Impfstoff, da sie zusätzlich zur *non-inferiority* der induzierten NAb-Titer gegen das Ursprungsisolat (Wuhan) eine *superiority* der NAb-Titer gegen die Omikron-Variante BA.1 aufweisen.

- Ob mit einem Wuhan/Omikron-BA.5-Boosterimpfstoff gleichwertige Daten erzielt werden können, ist gegenwärtig nicht einschätzbar.

- Bei einer *Ad-hoc*-Umstellung der Booster-Impfstoffe auf BA.5 ist nach Firmenangaben mit einer Verzögerung der Verfügbarkeit von ca. 4-6 Monaten zu rechnen.

- Wichtig wird sein, Effektivitätsdaten mit den bivalenten Impfstoffen nach der Variationsgenehmigung zu generieren, um zukünftige Entscheidungen für oder gegen die Verwendung weiterer Varianten-angepasste Impfstoffe im kommenden Jahr besser evidenzbasiert treffen zu können.

- Das VRBPAC-Meeting in den USA am 28.06.2022 könnte weitere Erkenntnisse über die wissenschaftliche Einschätzung von Omikron-adaptierten COVID19-Boosterimpfstoffen für Erwachsene liefern.

- Ein von den pUs angeregter beschleunigter Zulassungsmodus (Variationsgenehmigung der Zulassung des zugehörigen parentalen COVID-19-Impfstoffs) für zukünftige Varianten-angepasste Impfstoffkandidaten auf Basis von Immunogenitätsdaten aus sehr kleinen klinischen Prüfungen (n=50) oder nur auf Basis von Immunogenitätsdaten am Tier wird kritisch diskutiert.

Ergebnisse der Diskussion

1. Bivalente Wuhan/Omikron-Boosterimpfstoffe sind nach bisheriger, in der ETF bei der EMA vertretener Auffassung die vorzuziehende nächste Generation von COVID-19-Boosterimpfstoffen für Erwachsene, weil sie den COVID-19-Schutz aufrecht erhalten und eine Erhöhung des Infektionsschutzes gegen Omikron-Sublinien BA.1 bzw. BA.5 bieten könnten. In jedem Fall wird eine Erhöhung des Schutzes gegen COVID-19 und gegen schwere COVID19-Verläufe auch bei Omikroninfektion mit Sublinien erwartet. Diese kann in der praktischen Anwendung marginal ausfallen. Moderna hat aufgrund von Daten zu einem Beta/Omikron-Impfstoffkandidaten postuliert, dass auch die Dauer des COVID-19-Schutzes durch die 4. Boosterimpfung mit Wuhan/BA.1-Impfstoff auf bis zu 6 Monate verlängert wird.

2. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht klar, ob durch die Umstellung auf einen Omikron-BA.5-spezifischen Impfstoff eine verbesserte Wirksamkeit (Superiorität der GMT und neutralisierenden AK) gegen Omikron-BA.5 und Nicht-Inferiorität der NAb-GMT gegen Wuhan erreicht werden kann.

3. Moderna und BioNTech sollten aufgefordert werden, schnellstens aus den zu den Wuhan/BA.1- und Omikron-only laufenden Impfstoffstudien neutralisierende Antikörperdaten gegen Wuhan, BA.1, und vor allem gegen BA.4 und BA.5 zu übermitteln. Auf dieser Basis kann ggf. auch abgeschätzt werden, ob die gemessene Erhöhung von NAb-Titern durch Wuhan/BA.1-Boosterimpfung eine ausreichende Rechtfertigung für einen Switch der Herbst-COVID-19-Boosterungen auf Impfstoffe mit BA.4/5-Komponente darstellt. Bei nur geringfügigen Unterschieden zwischen den induzierten anti-BA.4/5-NAb-Titern nach Gabe bivalenter im Vergleich zu monovalenten Wuhan-Impfstoffen könnte allerdings im Herbst das Angebot weiterer Wuhan-Booster-RNA-Viertimpfungen eine Alternative in DE darstellen. Zu bedenken ist, dass aus Israel bekannt ist, dass die nach Wuhan-Drittimpfung induzierten NAb-Titer gegenüber Omikron-BA.1, die innerhalb von Wochen absinken, durch Wuhan-Viertimpfung wieder hergestellt, aber nicht gesteigert werden. Das bedeutet, dass schützende Antikörper gegen Omikron grundsätzlich auch nach Wuhan-Impfung erzeugt werden. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass neben den quantitativen Unterschieden auch qualitative Unterschiede der erzeugten Antikörper bestehen (Stabilität des Antigen-Antikörper-Komplexes). Man erhoffe sich aber durch eine Impfstoffweiterentwicklung, die Schutzwirkung gegen Omikron-Infektion durch Omikron-BA.4/5-Komponente in den Booster-mRNA-Impfstoffen zu optimieren.

4. Das VRBPAC-Meeting in den USA am 28.06.2022 wird Erkenntnisse über die wissenschaftliche Einschätzung zu Omikron-adaptierten Covid-Boosterimpfstoffen liefern. Die Ergebnisse des VRBPAC-Meetings sollten abgewartet werden.

5. Moderna und BioNTech sollten aufgefordert werden, im Falle der Einführung von Wuhan/BA.1-Impfungen im Herbst 2022 in DE Effektivitätsdaten im Feld auch aus DE zu liefern. Alternativ sollte BMG oder BMBF solche Beobachtungsstudien in DE finanzieren oder ein NRZ dafür einrichten.

6. Bei weiter bestehender Pandemie-Dynamik sollte auf europäischer Ebene eine regulatorisch vereinfachte Stammumstellung geprüft werden, die aber weiterhin auf Basis klinischer Immunogenitäts- und Sicherheitsdaten nach Boosterimpfung an einer angemessen limitierten Anzahl Probanden/innen zur Demonstration der Superiorität des neuen Impfstoffs gegenüber Wuhan, der relevanten Omikron-Sublinie bzw. ggf. einer neuen Variante oder Sublinie erfolen sollte. Dazu sind zusätzliche Überlegungen anzustellen.

Moderna Germany GmbHM Rosenheimer Str. 143c,
81676 München, Germany

Dear Prof. Cichutek, dear Dr. Nickel,

Moderna reported interim analysis results from the P901 observational effectiveness study in a **reference manuscript** entitled "Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants" showing that vaccine effectiveness of Spikevax primary series followed by a single Spikevax booster against Omicron infection dipped below 50% [47.4% (40.5–53.5%)] 2 months after booster vaccination in P901, calling for a better, more durable booster option. Moderna is developing bivalent booster vaccines that we believe have the potential to improve the strength, breadth, and durability of protection, and has also previously shared an immunogenicity analysis of our model bivalent vaccine mRNA-1273.211 (Original + Beta) first booster dose after primary series compared to mRNA-1273 (Original) first booster after primary series, which resulted in statistically superior immune responses against Omicron and Beta variants and ancestral Wuhan strains on D29 and D181 (Chalkias et al., Research Square preprint, 2022).

Moderna has now completed a D29 interim analysis of Study P205 Part F/G where booster-to-booster comparisons using bivalent mRNA1273-214 (Original + Omicron) or prototype mRNA-1273 (Original) as a second booster, given approximately 4.5 months after the first booster of Spikevax (50 µg booster), were analyzed in adults 18 years of age and older. The analyses demonstrated:

- The bivalent mRNA-1273.214 50 µg booster dose was well-tolerated. The safety and reactogenicity profile of bivalent mRNA-1273.214 50 µg second booster dose was similar to that of the prototype mRNA-1273 50 µg second booster dose regardless of previous infection status.
- All primary and key secondary immunogenicity objectives were met (**Table 1**):
  - Bivalent mRNA-1273.214 (50 µg) elicited a superior neutralizing antibody response against Omicron variant, compared to the prototype mRNA-1273 (50 µg) 28 days after the second booster dose [GMR=1.75 (1.49, 2.04)] (**Figure 1**).
  - Bivalent mRNA-1273.214 (50 µg) elicited a non-inferior neutralizing antibody response against the ancestral SARS-CoV-2 compared to the prototype mRNA-1273 (50 µg) 28 days after the second booster dose [GMR of 1.22 (1.08, 1.37)].

–

- The bivalent mRNA-1273.214 (50 µg) induced a potent neutralizing antibody response against Omicron in all individuals without regard to prior SARS-CoV-2 infection and in individuals with evidence of prior SARS-CoV-2 infection.
- The bivalent mRNA-1273.214 (50 µg) also induced numerically higher binding antibody titers (measured by a MSD assay) against other VoCs (Alpha, Beta, Delta) compared to the prototype mRNA-1273 (50 µg).

Furthermore, based on the 50 µg bivalent vaccine mRNA-1273.211 (Original + Beta) results recently published, we expect that the added benefit of a bivalent vaccine will extend over a period of at least 6 months. mRNA-1273.211which contains the ancestral SARS-CoV-2 and an antigenically divergent variant, can induce a superior neutralizing antibody response against variants up to D181, indicating enhanced durability of the neutralizing antibody response. We therefore expect that the benefit of the Omicron-containing vaccine mRNA-1273.214 against Omicron at 28 days after the booster dose, compared to mRNA-1273, will persist over time.

Moderna Germany GmbHM Rosenheimer Str. 143c,
81676 München, Germany

Table 1 **Neutralizing Antibody Responses (geometric mean neutralizing antibody titer ratio) and Seroresponse Difference to Omicron variant and Ancestral SARS-CoV-2 28 days post second boost after 50 µg bivalent mRNA-1273.214 or 50 µg prototype mRNA-1273 Booster (primary analysis – SARS-CoV-2 infection negative at baseline)**

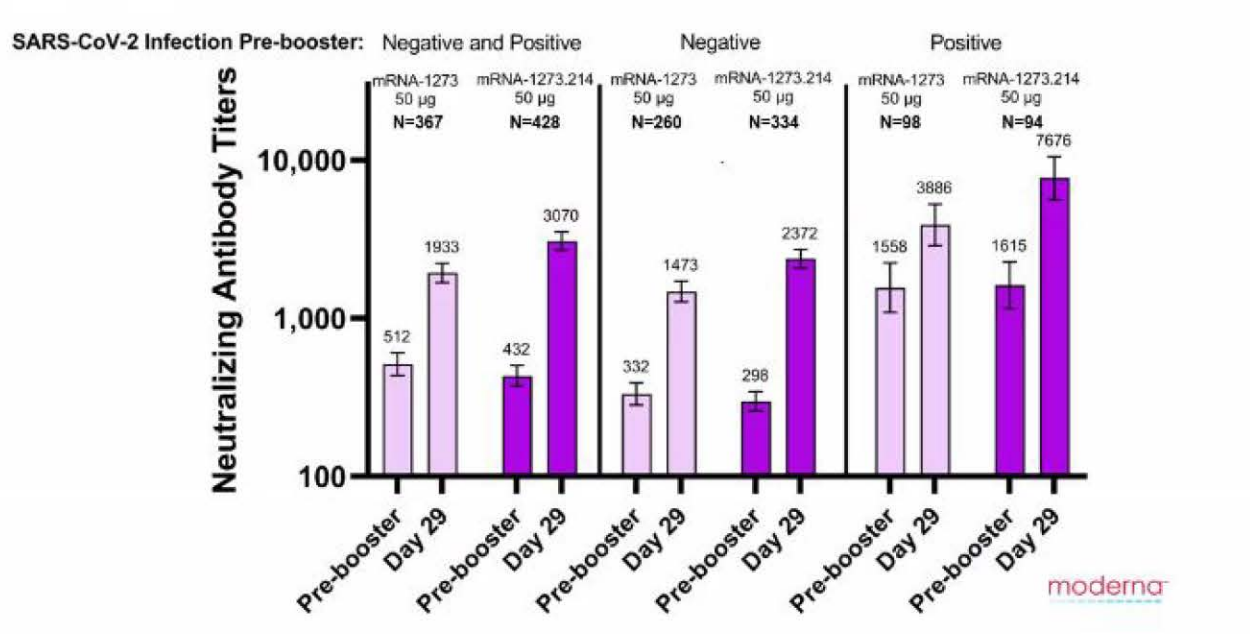
	mRNA-1273.214 50 µg booster dose (against Omicron) N=334	mRNA-1273 50 µg booster dose (against Omicron) N=260	mRNA-1273.214 50 µg booster dose (against ancestral) N=334	mRNA-1273 50 µg booster dose (against ancestral) N=260
Pre-booster GMT (95% CI)	298.13 (258.75, 343.49)	332.02 (282.05, 390.85)	1266.74 (1120.19, 1432.47)	1521.00 (1352.77, 1710.15)
GMT observed at Day 29 (95% CI)	2372.42 (2070.63, 2718.20)	1473.46 (1270.85, 1708.38)	5977.26 (5321.90, 6713.32)	5649.33 (5056.85, 6311.23)
GMFR at Day 29 (95% CI)	7.96 (7.18, 8.82)	4.44 (3.97, 4.96)	4.72 (4.36, 5.11)	3.71 (3.42, 4.03)
Estimated GMT at Day 29 (95% CI) [a]	2479.89 (2264.47, 2715.80)	1421.24 (1282.98, 1574.41)	6422.32 (5990.12, 6885.71)	5286.63 (4887.07, 5718.86)
GMR (97.5% CI)[a]	**1.75 (1.49, 2.04)**		**1.22 (1.08, 1.37)**	
Seroresponse rate at Day 29 (95% CI) [b]	333/333, 100 (98.9, 100)	256/258, 99.2 (97.2, 99.9)	334/334, 100 (98.9, 100)	260/260, 100 (98.6, 100)
Difference in seroresponse rates (97.5% CI)[c]	**1.5% (-1.1, 4.0)**		**0**	

[a] Based on ANCOVA modeling; the model includes adjustment for treatment group, pre-booster antibody titers, and age groups.

[b] Seroresponse at a participant level is defined as a change from below the LLOQ to equal or above 4 x lower limiting of quantification (LLOQ) if the participant's baseline is below the LLOQ, or at least a 4-fold rise if the baseline is equal to or above the LLOQ. For participants without pre-Dose 1 antibody titer information, seroresponse is defined as >= 4*LLOQ for participants with negative SARS-CoV-2 status at their pre-dose 1 of the primary series, and these titers are imputed as <LLOQ at pre-dose 1 of primary series. For participants without SARS-CoV-2 status information at pre-dose 1 of primary series, their pre-booster SARS-CoV-2 status is used to impute their SARS-CoV-2 status at their pre-dose 1 of primary series.

[c] 97.5% CI was calculated using a stratified Miettinen-Nurminen method and adjusting by age group. The SRR difference is a calculated common risk difference using inverse-variance stratum weights and the middle point of Miettinen-Nurminen confidence limits of each one of the stratum risk differences. The stratified Miettinen-Nurminen estimate of the CI cannot be calculated when the seroresponse rate in both groups is 100%.

Figure 1 **Omicron Neutralizing Antibody Geometric Mean Titers post second boost after 50 µg bivalent mRNA-1273.214 or 50 µg prototype mRNA-1273 Booster**



Moderna is preparing to submit a 1273.214 data package (including the relevant preclinical data in the form of a Module 4 and Module 2.4/2.6, a Module 2.5 Clinical Overview with supportive 1273.211 bivalent interim study report, and Module 3) in the course of June 2022, to support a variation to extend the currently approved indication to mRNA-1273.214. Moderna is offering to meet with the Agency to discuss these results and next steps in more detail.

Please do not hesitate to contact me if you have questions.

[redacted]

Yours sincerely,

[redacted]

[redacted]

+49 [redacted]

modernatx.com

moderna

this changes everything