

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

█ hat dieses WebEx-Meeting angesetzt.

4. Sitzung Externer Krisenstab

Gastgeber: █

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)

Zugriffscod:

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>

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung VSnfD

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] [REDACTED]	
<p>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:</p> <p>[REDACTED]</p>		
Anlage: 200819_Verfahrensalternativen_MedBVSV.docx		
<p>Das vorliegende Dokument dient dazu, die aus dem MedBVSV resultierenden Alternativen Bund-Beschaffung und PEI-Ausnahmeerlaubnis erläuternd zu skizzieren.</p>		
<p>1. <u>Bundesunmittelbare Beschaffung</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ 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 <u>muss</u> 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.		
<p>2. <u>Ausnahmeregelungen durch PEI</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ 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 <u>immer</u> 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.		

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung VSnfD

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 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.

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung VSnfD

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

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

Anlage: 200819_Szenarien_Externer_Krisenstab.pptx

- 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)
 - o Prinzipiell Anwendung nur von regulär zugelassenen Impfstoffen.
 - o 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.
 - o Raw materials and substances: Sollte die pandemische Lage sich zuspitzen und es schnell gehen müssen, ist hier ein kritischer Punkt zu erwarten.
 - o 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).
 - o 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.
 - o 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)
 - o Annahme: nur Einsatz bereits bekannter/in klin. Studien untersuchter Impfstoffkandidaten, keine gänzlich neuartigen Impfstoffe
 - o 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.

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung VSnfD

- [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 ineffektiv, 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.

Ergebnisprotokoll – externer Krisenstab Impfstoffbereitstellung VSnfD

- [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-Zivilschutz AusnahmeVO](#), 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 [MedBVS](#) 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 MedBVS](#) 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 Fallzahl/lage/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 [MedBVS](#) 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 MedBVS](#)), mit Auflagen verbunden werden. Damit könnten die Firmen z.B. zur Vorlage weiterer Daten verpflichtet werden.

III. Pharmakovigilanz:

Die [MedBVS](#) 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 [MedBVS](#) 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**



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 pharmacodynamics	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???? Currently: No such “animal rule”

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 Ausgangsstoffe, 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 Ausgangsstoffe, 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 Impstoffanwendung 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 vaccinees**



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 $\geq 38\text{ C}^\circ$; 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.