

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]

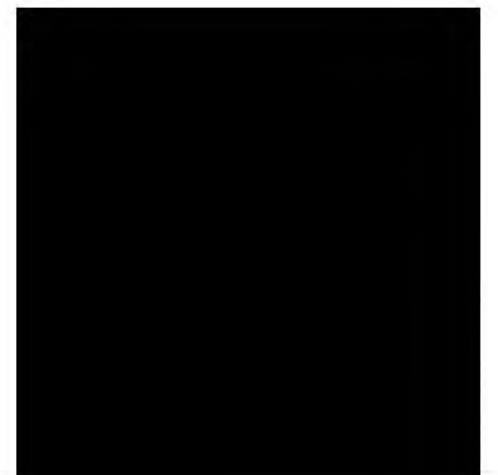
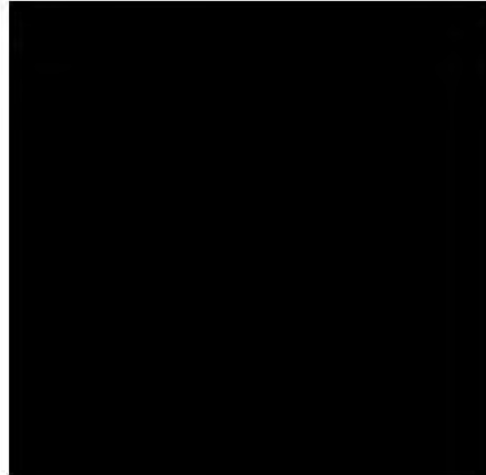
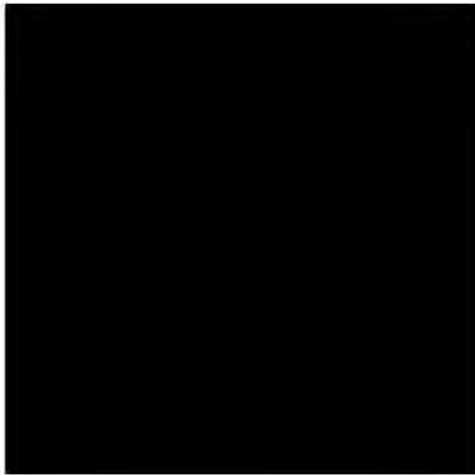
Innerhalb der nächsten Woche erhalten Sie ein Update des Termins mit Webex-Einwahldaten und dem Protokoll vom 4. Meeting.

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 control 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???



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/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. Molrineⁱ, Stanley Perlman^j, Philip A. Picard-Fraser^k, Andrew J. Pollard^l, Chuan Qin^f, Kanta Subbarao^m, Jakob P. Cramerⁿ

^aCentre of Vaccinology, University of Geneva, Switzerland

^bIndependent Advisor, Stuart, FL, USA

^cCoalition for Epidemic Preparedness Innovations, Oslo, Norway

^dDepartment of Epidemiology, Gillings School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

^eBrighton Collaboration, Task Force for Global Health, Decatur, GA, USA

^fInstitute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China

^gVaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

^hIndependent Advisor, Boston, MA, USA

ⁱIndependent Advisor, Newton, MA, USA

^jDepartment of Microbiology and Immunology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

^kIndependent Advisor, Worcester, MA, USA

Disease Enhancement Potential Pathways

Antibody-mediated

ADE

Mechanism

Fc-mediated increase in viral entry

Effectors

Macrophage activation and inflammatory cytokines

Mitigation

Conformationally correct antigens and high-quality neutralizing antibody

VAERD

Immune complex formation and complement deposition

Complement activation and inflammatory cytokines

T cell-mediated

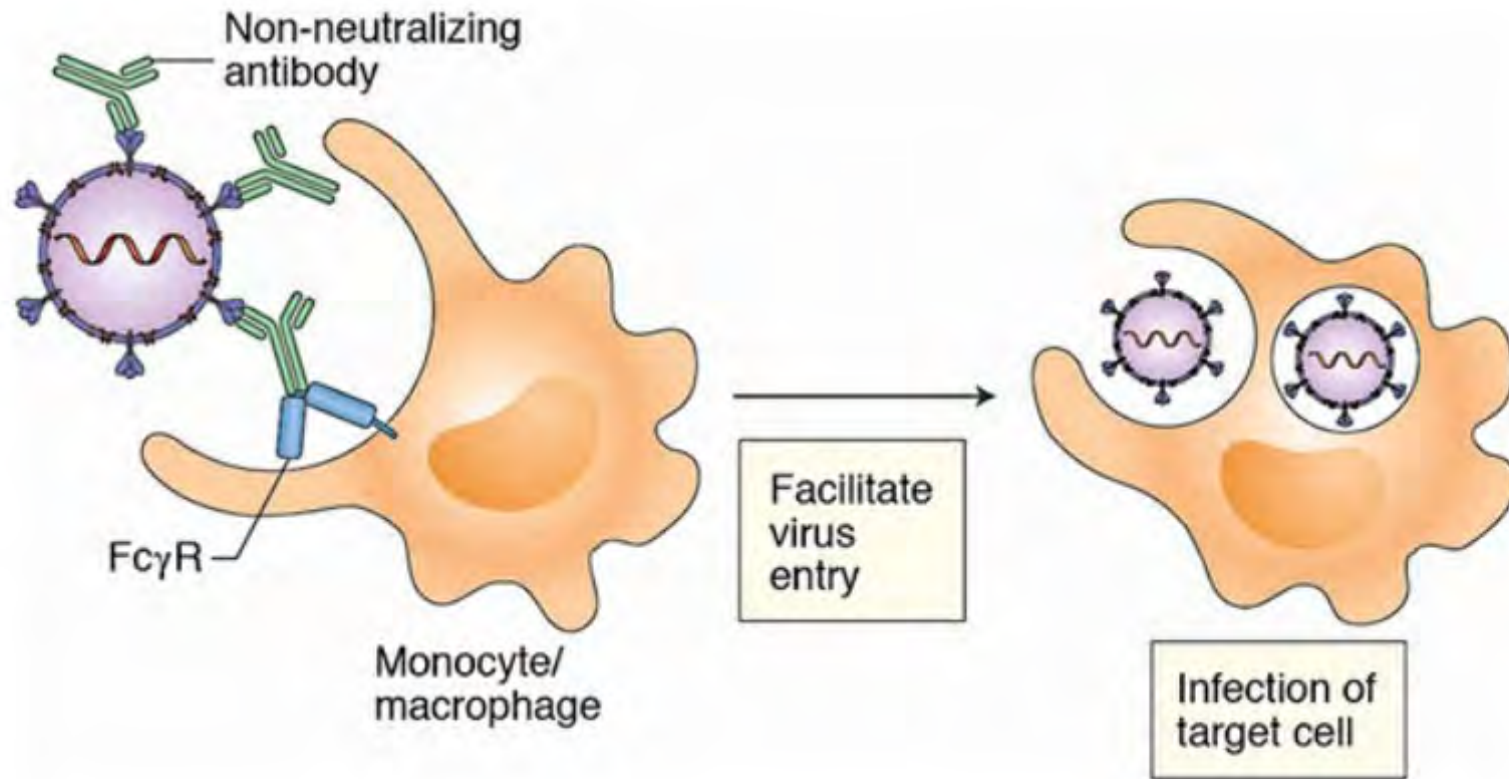
VAERD

T_H2-biased immune response

Allergic inflammation and T_H2 cytokines

T_H1-biasing immunization and CD8⁺ T cells

The degree of ADE vaccine risk for SARS-CoV-2 is unknown.



Following vaccination, antibodies that bind the SARS-CoV-2 virus may still fail to neutralize it, and could even facilitate infection. Reprinted with permission from A. Iwasaki and Y. Yang, *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 339–341 (2020).

Vaccine Markers for Low Risk of Disease Enhancement

- 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 (COVID19)

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
 - Fcγ R-binding
 - Other ab functions? Glycosylation?
 - B-cell repertoire
 - T-cell responses
 - Lymphocyte counts and subtypes
 - Th1 (INFγ, 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)

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

sepsis-related organ failure assessment score

Organsystem	Parameter	1	2	3	4
Atmung	PaO ₂ /FIO ₂	< 400 mmHg	< 300 mmHg	< 200 mmHg und künstliche Beatmung	< 100 mmHg und künstliche Beatmung
Nervensystem	Glasgow Coma Scale (GCS)	13–14	10–12	6–9	< 6
Herz-Kreislauf-System	(Dosierungen in µg/kg/min)	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1
Leber	Bilirubin	1.2–1.9 mg/dl [20–32 µmol/l]	2.0–5.9 mg/dl [33–101 µmol/l]	6.0–11.9 mg/dl [102–204 µmol/l]	> 12.0 mg/dl [> 204 µmol/l]
Gerinnung	Thrombozyten	< 150.000 /µl	< 100.000 /µl	< 50.000 /µl	< 20.000 /µl
Niere	Kreatinin	1.2–1.9 mg/dl [110–170 µmol/l]	2.0–3.4 mg/dl [171–299 µmol/l]	3.5–4.9 mg/dl [300–440 µmol/l] (oder Urin < 500 ml/d)	> 5.0 mg/dl [> 440 µmol/l] (oder Urin < 200 ml/d)

**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
- 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 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**
- **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 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
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 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

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 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**

Von: [REDACTED]
An: [Pr; rechtsreferat;](#) [REDACTED]
Cc: [REDACTED] [Leitung.](#)
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,

[REDACTED] 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]

Medizinische Grundsatzfragen /
Medicinal Major Policy Issues

--

[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 Machbarkeit 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

