

Inhaltsverzeichnis

1	Begriffe, Definitionen, Abkürzungen	2
1.1	Abkürzungen	2
1.2	Definitionen	3
2	Einleitung und Zielsetzung	3
3	Geltungsbereich	3
4	Rechtsgrundlagen	3
5	Covid-19-Verordnung 3	4
6	Nationale und internationale Zusammenarbeit im Pandemiefall.....	4
7	Beratungen und Zulassungsverfahren im Pandemiefall.....	5
7.1	Scientific Advice	5
7.2	Presubmission Meeting	5
7.3	"Rolling Submission".....	5
7.4	Rolling Questions	6
7.5	Begutachtung des Zulassungsgesuchs im Rahmen des Pilotprojektes Access	6
7.6	Beschleunigtes Zulassungsverfahren BZV	6
7.7	Zulassung unter Anwendung von Art. 13 HMG	7
7.8	Befristete Zulassung auf Gesuch hin (Art. 9a HMG)	7
8	Anpassung der Impfstoffe an neue SARS-CoV-2 Varianten.....	7
8.1	Hintergrund.....	7
8.2	Regulatorische Anforderungen	7
8.3	Anforderungen an die wissenschaftliche Dokumentation	8
9	Anforderungen an die Arzneimittelinformationstexte und Packmittel.....	8
10	Fristen	8
11	Gebühren	9
12	Anhang 1	10

Anderungshistorie

Version	Gültig und verbindlich ab	Beschreibung, Bemerkung (durch Autor/in erstellt)	Visum Autor:in
4.0	15.05.2021	Kapitel 3: Vereinfachung des Geltungsbereichs Kapitel 5: Präzisierung der Minimalanforderungen an die Einreichung von Gesuchen mit Wirkstoffen der Anhänge 4 und 5 der Covid-19 Verordnung 3 Neues Kapitel 8: Anpassung der Impfstoffe an neue SARS-CoV-2 Varianten Neuer Anhang 1: POINTS TO CONSIDER FOR STRAIN CHANGES IN AUTHORISED COVID-19 VACCINES IN AN ONGOING SARS-COV2 PANDEMIC Redaktionelle Präzisierungen	stb, mag, dts
3.2	01.03.2021	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
3.1	01.12.2020	Kapitel 7.8: Sprachliche Präzisierung	dts
3.0	15.09.2020	Ausrichtung auf Covid-19 Pandemie	vy, fg, dts
2.1	01.01.2019	Formale Anpassungen an HMV4	cis
2.0	17.09.2012	Anpassungen an Projekt VIP (Versorgung mit Impfstoffen im Pandemiefall)	hbj
1.0	19.01.2012	Ersterstellung	vy

1 Begriffe, Definitionen, Abkürzungen

1.1 Abkürzungen

Access Consortium	Australia-Canada-Singapore-Switzerland-United Kingdom Consortium
AMBV	Verordnung vom 14. November 2018 über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich (SR 812.212.1)
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BWL	Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung
Covid-19-Verordnung 3	Verordnung 3 vom 19. Juni 2020 über Massnahmen zur Bekämpfung des Coronavirus (SR 818.101.24)
GebV-Swissmedic	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (SR 812.214.5)
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities
LoQ	List of Questions
SECO	Staatssekretariat für Wirtschaft

VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (812.212.23)
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (SR 812.212.21)
WL	Wegleitung

1.2 Definitionen

Pandemie

Bei einer Pandemie handelt es sich um die Ausbreitung einer bestimmten Infektionskrankheit in vielen Ländern bzw. Kontinenten.

2 Einleitung und Zielsetzung

In der Ausnahmesituation einer Pandemie bietet Swissmedic den Gesuchstellerinnen verschiedene Möglichkeiten an, um Zulassungsgesuche für Arzneimittel, die der Vorbeugung und Therapie einer pandemischen Krankheit dienen, möglichst rasch zu bearbeiten. Mit den Massnahmen soll sichergestellt werden, dass den Patienten diese Arzneimittel so schnell wie möglich zur Verfügung stehen.

Diese Wegleitung (WL) richtet sich primär an die Verwaltungsorgane und legt nicht unmittelbar Rechte und Pflichten von Privaten fest. Sie dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um in der Ausnahmesituation einer Pandemie einheitlich und rechtsgleich über mögliche Zulassungsverfahren zu entscheiden. Den Gesuchstellerinnen soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Voraussetzungen und Anforderungen zu erfüllen sind, damit die Verfahren im Pandemiefall angewendet und die Gesuche möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

3 Geltungsbereich

Diese WL gilt für Neuzulassungen und Änderungen vom Typ II, namentlich Indikationserweiterungen, welche der Prävention oder Behandlung der Covid-19 Krankheit dienen.

4 Rechtsgrundlagen

Die Verfahren für die Zulassung von Arzneimitteln im Pandemiefall richten sich insbesondere nach den folgenden Gesetzesbestimmungen

Covid-19-Verordnung 3

- Art. 21 Ausnahmen von der Zulassungspflicht für Arzneimittel
- Anhang 4
- Anhang 5

HMG

- Art. 9 Zulassung
- Art. 9a Befristete Zulassung
- Art. 9b Abs. 2 Befristete Bewilligung zur Anwendung und zum begrenzten Inverkehrbringen
- Art. 10 Zulassungsvoraussetzungen
- Art. 11 Zulassungsgesuch
- Art. 13 Im Ausland zugelassene Arzneimittel und Verfahren
- Art. 16 Zulassungsentscheid und Zulassungsdauer
- Art. 17 Behördliche Chargenfreigabe

VAM

- Art. 9 Zulassung
- Art. 16 bis Art. 20 Im Ausland zugelassene Arzneimittel und Verfahren (Art. 13 HMG)
- Art. 21 bis Art. 25 Änderung der Zulassung

sowie nach den Bestimmungen der einschlägigen Verordnungen, insbesondere der Arzneimittel-Zulassungs-Verordnung (AMZV), der Arzneimittelbewilligungs-Verordnung (AMBV) sowie der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV).

5 Covid-19-Verordnung 3

Arzneimittel, die mit Wirkstoffen nach Anhang 5 der Covid-19-Verordnung 3 für die Behandlung von Covid-19-Patienten hergestellt werden, dürfen nach Einreichung eines Zulassungsgesuchs für ein Arzneimittel mit einem dieser Wirkstoffe bis zum Zulassungsentscheid der Swissmedic ohne Zulassung in Verkehr gebracht werden (Art. 21 Abs. 1 Covid-19-Verordnung 3). Mit dieser Massnahme soll sichergestellt werden, dass die auf der Grundlage der in der medizinischen Praxis gesammelten Erfahrungen als vielversprechend eingestuft Therapieoptionen den Patienten möglichst rasch verfügbar gemacht werden können.

Weiter dürfen Änderungen der Zulassung eines in der Schweiz zugelassenen Arzneimittels mit einem Wirkstoff nach Anhang 4 Ziffer 1 der Covid-19-Verordnung 3, der zur Behandlung von Covid-19-Patienten in der Schweiz eingesetzt wird, nach Einreichung eines entsprechenden Änderungsgesuchs bei Swissmedic sofort umgesetzt werden (Art. 21 Abs. 2 Covid-19-Verordnung 3). Diese Regelung gilt für Zulassungserweiterungen, Änderungen vom Typ II wie Indikationserweiterung und neue Dosierungsempfehlungen.

Swissmedic bestätigt anhand einer Feststellungsverfügung die Einreichung eines Zulassungsgesuchs mit einem Wirkstoff gemäss Anhang 5 resp. eines Änderungsgesuchs mit einem Wirkstoff gemäss Anhang 4 der Covid-19-Verordnung 3, wenn mindestens folgende Unterlagen eingereicht wurden:

- Begleitbrief
- Formular *Neuzulassung Humanarzneimittel HMV4 resp. Formular Änderungen und Zulassungserweiterungen HMV4*
- Fachinformation oder vergleichbares Informationsmaterial für Fachpersonen (auch auf Englisch möglich)
- Packmittel als Mock-Up (auch auf Englisch möglich) (falls zutreffend)
- Zeitliche Planung zur Einreichung der wissenschaftlichen Module

Um einen effizienten Ablauf der Gesuchseinreichung und Begutachtung der Unterlagen zu gewährleisten, muss vor der Gesuchseinreichung ausserdem ein Presubmission Meeting durchgeführt werden.

Swissmedic legt Kriterien fest, unter denen die fachtechnisch verantwortliche Person eine vorzeitige Marktfreigabe für Arzneimittel zur Behandlung von Covid-19-Patienten in der Schweiz erteilen kann (Art. 21 Abs. 4 Covid-19-Verordnung 3).

6 Nationale und internationale Zusammenarbeit im Pandemiefall

Grundsätzlich obliegt es dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) die aktuelle Lage einer Pandemie zu beurteilen und die entsprechenden Massnahmen anzuordnen. Bei Auftreten einer Pandemie erfolgt ein enger Austausch zwischen den nationalen und internationalen Behörden sowie Expertengruppen. Auf nationaler Ebene findet eine enge Zusammenarbeit mit

dem BAG statt. Dieses stellt die Zusammenarbeit mit weiteren Stakeholdern sicher (z.B. BWL, Armeeapotheke, SECO). Auf internationaler Ebene findet der Austausch bilateral (z.B. mit der EMA oder der FDA) und multilateral (z.B. im Rahmen der ICMRA oder des Access Consortiums) statt. Weitere Informationen zur nationalen und internationalen Zusammenarbeit sind auf der Homepage von Swissmedic publiziert.

7 Beratungen und Zulassungsverfahren im Pandemiefall

Swissmedic wird Zulassungsgesuche für Arzneimittel, die zur Vorbeugung und Behandlung einer pandemischen Krankheit (z.B. Covid-19) dienen, prioritär behandeln und angemessen beschleunigen, damit wirksame und sichere Arzneimittel Patienten schnellstmöglich zur Verfügung stehen.

7.1 Scientific Advice

Gesuchstellerinnen wird empfohlen, eine Vorbesprechung des vorhandenen Datenmaterials resp. Entwicklungsprogramms als Scientific Advice Meeting zu beantragen. Die einzureichenden Unterlagen richten sich nach den in der *WL Firmenmeeting im Bereich ZL HMV4* ausgeführten Bestimmungen.

Swissmedic kann im Geltungsbereich dieser WL auf die Erhebung einer Gebühr für den Scientific Advice verzichten (Art. 12 GebV-Swissmedic).

7.2 Presubmission Meeting

Die für die Zulassung eines Arzneimittels im Pandemiefall möglichen nachfolgend beschriebenen Verfahren sowie die Einreichungsmodalitäten sind frühzeitig im Rahmen eines durchzuführenden Presubmission Meetings mit Swissmedic zu klären (vgl. *WL Firmenmeeting im Bereich ZL HMV4*). Sofern das geplante Zulassungsverfahren parallel bei einer ausländischen Behörde eingereicht wird, wird die Gesuchstellerin gebeten, Swissmedic im Rahmen des Presubmission Meetings mitzuteilen, ob sie Swissmedic die Begutachtungsergebnisse (z.B. Korrespondenz, LoQ) der ausländischen Partnerbehörde zur Verfügung stellt resp. ob sie Swissmedic einen Austausch mit der ausländischen Behörde betreffend das laufende Gesuch erlaubt.

Swissmedic kann im Geltungsbereich dieser WL auf die Erhebung einer Gebühr für das Presubmission Meeting verzichten (Art. 12 GebV-Swissmedic).

7.3 "Rolling Submission"

Für den Ausnahmefall einer Pandemie ist auf Anfrage der Gesuchstellerin im Rahmen eines Presubmission Meetings die Einreichung eines Zulassungsgesuchs als "Rolling Submission" möglich. Das Verfahren "Rolling Submission" stellt eine Sonderform eines Erstzulassungsverfahrens oder eines Änderungsverfahrens dar. Im Gegensatz zu einem ordentlichen Gesuch um Zulassung nach Art. 11 HMG muss die Gesuchstellerin Swissmedic mit der initialen Einreichung des Zulassungsgesuchs nicht bereits ein vollständiges Dossier bzw. eine vollständige Dokumentation zum beantragten Arzneimittel bzw. zum Änderungsantrag für das Arzneimittel einreichen. Die für die Zulassung des Arzneimittels erforderlichen Daten werden seitens Gesuchstellerin laufend erhoben, zusammengestellt und Swissmedic sobald verfügbar eingereicht.

Die Gesuchstellerin legt Swissmedic im Presubmission Meeting einen Plan vor, in welchem sie darlegt, zu welchen Zeitpunkten die einzelnen Datenpakete voraussichtlich eingereicht werden können. Die Gesuchstellerin ist gehalten, Swissmedic das Einreichungsdatum für jedes einzelne Datenpaket vorgängig mitzuteilen, damit die für die Begutachtung des Datenmaterials benötigten personellen Ressourcen geplant werden können.

Die Begutachtung wird aufgenommen, sobald Swissmedic ein Dokumentationspaket vorliegt. Nach Abschluss der Teilbegutachtung werden der Gesuchstellerin offene Fragen als List of Questions (LoQ) umgehend mitgeteilt. Für die Beantwortung der Fragen wird der Gesuchstellerin eine angemessene Frist gewährt. Jedes Datenpaket ist Swissmedic als eigene eCTD-Sequenz einzureichen. Dieser Review-Zyklus wird für jedes einzeln eingereichte Dokumentationspaket angewendet.

Sobald Swissmedic die für die Beurteilung des Zulassungsgesuchs erforderliche Dokumentation vorliegt und die Antworten zu den von Swissmedic gestellten Fragen vollständig beantwortet wurden, wird Swissmedic der Gesuchstellerin den vorgesehenen Entscheid als Vorbescheid eröffnen.

Basierend auf der Diskussion mit der Gesuchstellerin im Rahmen des Presubmission Meetings, des eingereichten klinischen Datenmaterials und den Ergebnissen der Evaluation entscheidet Swissmedic, ob das Arzneimittel ordentlich zugelassen oder ob die Zulassung auf Grundlage von Art. 9a HMG befristet erteilt werden kann (vgl. Kapitel »Anwendung von Artikel 9a HMG«).

7.4 Rolling Questions

Das Verfahren "Rolling Questions" stellt, wie das Verfahren "Rolling Submission", eine Sonderform eines Neuzulassungs- oder Änderungsverfahrens dar. Swissmedic entscheidet auf Anfrage der Gesuchstellerin im Rahmen eines Presubmission Meetings, ob dieses Verfahren möglich ist. Im Verfahren "Rolling Questions" verfügt die Gesuchstellerin über eine vollständige Dokumentation. Das Zulassungsgesuch muss die gemäss Artikel 11 HMG in Verbindung mit Artikel 2 bis 5 AMZV aufgeführten Angaben und Unterlagen enthalten. Die Begutachtung wird gestartet, sobald die formale Kontrolle positiv abgeschlossen wurde. Im Unterschied zum Standardverfahren stellt Swissmedic der Gesuchstellerin fortlaufend ihre Fragen, welche von der Gesuchstellerin innerhalb der vorgegebenen Frist beantwortet werden müssen. Der klassische Meilenstein LoQ des Standardverfahrens entfällt. Wie beim Verfahren der "Rolling Submission" entscheidet Swissmedic aufgrund der Diskussion mit der Gesuchstellerin im Rahmen des Presubmission Meetings, den eingereichten Daten und dem Ergebnis der Evaluation, ob das Arzneimittel ordentlich zugelassen oder ob die Zulassung auf der Grundlage von Art. 9a HMG befristet erteilt werden kann (vgl. Kapitel »Anwendung von Artikel 9a HMG«).

7.5 Begutachtung des Zulassungsgesuchs im Rahmen des Pilotprojektes Access

Bei der Access Worksharing-Initiative handelt es sich um eine Zusammenarbeit zwischen den Arzneimittelbehörden aus Australien (Therapeutic Goods Administration, TGA), Kanada (Health Canada, HC), Singapur (Health Sciences Authority, HSA), dem Vereinigten Königreich (Medicines Health Regulatory Agency, MHRA) sowie Swissmedic und der pharmazeutischen Industrie. Die Begutachtung eines Zulassungsgesuchs kann auch im Pandemiefall im Rahmen der Worksharing-Initiative des Access Consortiums beantragt werden. Die teilnehmenden Behörden koordinieren die Begutachtung von Zulassungen, welche in mindestens zwei der fünf möglichen Länder eingereicht werden. Für die Begutachtung eines Gesuchs im Rahmen der Access Worksharing-Initiative sind Swissmedic die vollständigen Zulassungsunterlagen sowie die vollständige Dokumentation einzureichen. Weitere Informationen zu dieser Zusammenarbeit sind auf der Homepage von Swissmedic publiziert.

7.6 Beschleunigtes Zulassungsverfahren BZV

Die Beantragung eines BZV ist für Gesuche im Geltungsbereich der WL nicht notwendig. Swissmedic begutachtet alle Gesuche vor dem Hintergrund der Pandemie mit der angezeigten Beschleunigung.

7.7 Zulassung unter Anwendung von Art. 13 HMG

Ein Gesuch um Zulassung eines Arzneimittels im Pandemiefall kann auf Antrag unter Anwendung von Art. 13 HMG eingereicht werden, sofern die Kriterien und die Anforderungen gemäss *WL Zulassung Humanarzneimittel nach Art. 13 HMG HMV* erfüllt werden.

7.8 Befristete Zulassung auf Gesuch hin (Art. 9a HMG)

Eine befristete Zulassung von Arzneimitteln gegen lebensbedrohende Krankheiten ist möglich, sofern diese einen grossen therapeutischen Nutzen erwarten lassen, ihre Anwendung mit dem Schutz der Gesundheit vereinbar ist, in der Schweiz kein gleichwertiges Arzneimittel zugelassen ist oder kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung steht oder das Sammeln aller erforderlichen Daten sowie die Verarbeitung und Evaluation der Daten so lange dauern würde, dass dadurch irreversible Schädigungen auftreten oder sich verstärken können (vgl. *WL Befristete Zulassung Humanarzneimittel HMV4*).

Auch im Falle einer Pandemie wird den für die Einreichung erforderlichen klinischen Daten, insbesondere zur Sicherheit und Wirksamkeit, ein hoher Stellenwert beigemessen.

Mit Blick auf die Ausnahmesituation, welche eine Pandemie darstellt, verzichtet Swissmedic jedoch auf die Durchführung eines vorgängigen Antragsverfahrens. Eine Überprüfung der zwingend zu erfüllenden Anforderungen gemäss *WL Befristete Zulassung Humanarzneimittel HMV4* erfolgt im Rahmen des Presubmission Meetings resp. bei der Gesuchsbearbeitung..

Zusätzlich besteht für Swissmedic im Verlauf der Begutachtung eines Zulassungsgesuches jederzeit die Möglichkeit, eine befristete Zulassung von Amtes wegen auszusprechen.

8 Anpassung der Impfstoffe an neue SARS-CoV-2 Varianten

8.1 Hintergrund

Um die dauerhafte Wirksamkeit und Sicherheit zugelassener Covid-19 Impfstoffe zu gewährleisten, kann es erforderlich sein, sie zu modifizieren, indem ihre Zusammensetzung so geändert wird, dass sie gegen Stämme neuer oder mehrfacher Varianten im Kontext der Pandemie schützen.

Aus Gründen der öffentlichen Gesundheit und aus wissenschaftlichen Erwägungen betrachten die Zulassungsbehörden einen aktualisierten Coronavirus-Impfstoff nicht als völlig neuartiges Produkt mit der daraus resultierenden Forderung nach langwierigen, umfassenden klinischen Studien.

Vielmehr kann ein regulatorischer Ansatz wie bei saisonalen Updates für Grippeimpfstoffe gewählt werden. Die Beweise, die in den großen klinischen Studien für die Erstzulassung und durch Massenimpfkampagnen gesammelt wurden, sind eine solide Grundlage für diesen Ansatz, ebenso wie die laufende Forschung zum "Schutzkorrelat" (d. h. welche immunologischen Messwerte mit dem klinischen Schutz vor Covid-19-Erkrankungen korrelieren).

Es wird davon ausgegangen, dass angesichts der sich schnell entwickelnden Pandemie und der Notwendigkeit für die öffentliche Gesundheit eine internationale Harmonisierung sowohl der Definition der wichtigsten Virusvarianten als auch der regulatorischen Anforderungen wünschenswert, aber keine Voraussetzung für Fortschritte bei der effektiven und befähigenden Regulierung von Impfstoff-Updates ist.

8.2 Regulatorische Anforderungen

Änderungen im Zusammenhang mit dem Austausch oder der Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, eines Antigens oder einer kodierenden Region beziehungsweise einer

Kombination von Serotypen, Stämmen, Antigenen oder kodierenden Regionen eines Impfstoffs gegen das humane Coronavirus werden als Änderung des Typs II klassiert.

Der Zulassungsprozess kann als Rolling Submission erfolgen und die Zulassung der Änderung kann befristet ausgesprochen werden.

Mit Zulassung erhält der geänderte Impfstoff eine neue Zulassungsnummer und eine neue Arzneimittelbezeichnung, um ihn vom Parent Vaccine abzugrenzen.

8.3 Anforderungen an die wissenschaftliche Dokumentation

Swissmedic orientiert sich hinsichtlich der Anforderungen an die wissenschaftliche Dokumentation an der «Guidance for adapting authorised Covid-19 vaccines for SARS-CoV2 mutations in an ongoing pandemic» der [Points to Consider des Access Consortiums](#) (siehe Kapitel 12 Anhang 1).

Aus der Perspektive der pharmazeutischen Qualität sollten Details der Virussequenz, ihrer Historie und etwaige Aktualisierungen des bereits etablierten Herstellungsprozesses bereitgestellt werden, unterstützt durch entsprechende Chargenanalysen und Stabilitätsdaten.

Aus nicht-klinischer Sicht können nicht-klinische Immunogenitätsdaten, sowohl humorale als auch zelluläre, in einem relevanten Tiermodell einen Antrag unterstützen.

Aus klinischer Sicht sind klinische Wirksamkeitsstudien vor der Zulassung nicht erforderlich. Die Zulassungsbehörden verlangen Überbrückungsdaten zur Immunogenität von einer ausreichenden Anzahl von Personen; eine Immunogenitäts- und Reaktogenitätsstudie kann sowohl Impfstoff-naive als auch bereits mit der aktuellen Impfstoffversion geimpfte Probanden einschliessen. Bei einem Impfstoff, der einen viralen Vektor verwendet, sollten Antikörper gegen den viralen Vektor gemessen werden.

Ein aktualisierter Risikomanagementplan (RMP) müsste zur Überprüfung eingereicht werden, um sicherzustellen, dass die Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten sowohl für die Impfstoffvariante als auch für den Prototyp vorhanden sind.

Für noch nicht zugelassene Covid-19-Impfstoffe, bei denen eine Aktualisierung des SARS-CoV2-Stammes in Betracht gezogen wird, können einige Überlegungen der [Points to Consider des Access Consortiums](#) zutreffen. Diese hängen vom Entwicklungsstadium, vom Format des Impfstoffs und von den zum Zeitpunkt der Aktualisierung der SARS-CoV2-Sequenz bereits vorliegenden Erkenntnissen zur Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit ab. Diese Konzepte sollen mit den Zulassungsbehörden besprochen werden.

9 Anforderungen an die Arzneimittelinformationstexte und Packmittel

Swissmedic kann auf der Grundlage einer Nutzen-/Risiko-Analyse bei Arzneimitteln, die der Verhütung und Bekämpfung der Covid-19 Erkrankung dienen, Abweichungen von den geltenden heilmittelrechtlichen Vorgaben bewilligen. Ausgewählte Fragen und Antworten hinsichtlich der Anforderungen an die Arzneimittelinformationstexte und die Packmittel für diese Arzneimittel sind im Dokument *Fragen und Antworten zu Anforderungen an Verpackung und Labelling von Arzneimitteln zur Verhütung und Bekämpfung der Covid-19 Erkrankung* ausgeführt. Swissmedic wird dieses Dokument laufend aktualisieren, [Link](#).

10 Fristen

Die in Kapitel «Beratungen und Zulassungsverfahren im Pandemiefall» beschriebenen Verfahren werden nicht gemäss den in WL *Fristen Zulassungsgesuche HMV4* beschriebenen Fristenmuster bearbeitet. Swissmedic wird die Begutachtung mit Blick auf die Ausnahmesituation und unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden personellen

Ressourcen priorisieren und beschleunigen. Eine schnelle Beantwortung der von Swissmedic gestellten Fragen und die schnellst mögliche Zustellung der für die Gesuchabwicklung erforderlichen Unterlagen durch die Gesuchstellerin tragen ebenfalls zur Beschleunigung des Zulassungsverfahrens bei.

11 Gebühren

Die Gebühren richten sich nach der GebV-Swissmedic.

ACCESS Consortium

**BERÜCKSICHTIGUNG VERÄNDERTER STÄMME BEI ZUGELASSENEN
IMPFSTOFFEN IN DER AKTUELLEN SARS-COV2-PANDEMIE****Zusammenfassung**

- Dieses Dokument definiert einen regulatorischen Ansatz zur Aktualisierung zugelassener Coronavirus-Impfstoffe für den Fall, dass die Impfstoffe aufgrund von Mutationen und einer ungenügenden Kreuzreaktivität weniger wirksam werden.
- Das Dokument gilt ausschliesslich für Covid-19-Impfstoffe, die auf der Grundlage von Daten aus klinischen Pivotalstudien zur pharmazeutischen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen wurden.
- Aufgrund von gesundheitspolitischen und wissenschaftlichen Überlegungen erachten die Regulierungsbehörden einen angepassten Coronavirus-Impfstoff nicht als vollständig neues Produkt, für das die Durchführung zeitlich aufwändiger, umfassender klinischer Studien erforderlich wäre.
- Deshalb kann ein Regulierungsansatz wie für saisonale Aktualisierungen bei Influenza-Impfstoffen angewendet werden. Die Daten, die aus gross angelegten klinischen Pivotalstudien für die Erstzulassung und aus Massenimpfkampagnen vorliegen, werden dabei als solide Grundlage erachtet, ebenso wie laufende Forschungsarbeiten zum «Schutzkorrelat» (d.h. immunologische Werte, die mit einem klinischen Schutz vor Covid-19 korrelieren).
- Es wird der Standpunkt vertreten, dass in einer rasch fortschreitenden Pandemie mit entsprechendem Bedarf im Gesundheitswesen eine internationale Harmonisierung wünschenswert ist, sowohl bei der Definition von wichtigen Virusvarianten als auch bei den regulatorischen Anforderungen, dass dies aber keine Voraussetzung ist, um die wirkungsvolle Regulierung von angepassten Impfstoffen voranzutreiben.
- Aus Sicht der pharmazeutischen Qualität sollten Einzelheiten zur Virusequenz, zur Entstehungsgeschichte sowie zur Aktualisierung von bereits etablierten Herstellungsprozessen geliefert und mit geeigneten Chargen-Analysen und Stabilitätsdaten untermauert werden.
- Aus nicht-klinischer Sicht können für eine Anwendung nicht-klinische Daten zur Immunogenität (sowohl humorale als auch zelluläre Immunantwort) in einem relevanten Tiermodell hilfreich sein.
- Aus klinischer Sicht sind vor der Zulassung klinische Studien zur Wirksamkeit nicht erforderlich. Die Regulierungsbehörden verlangen Überbrückungsdaten zur Immunogenität von einer genügend grossen Zahl von Personen. Eine Studie zur Immunogenität und Reaktogenität kann sowohl Personen einschliessen, die noch nicht mit der bisherigen Impfstoffversion geimpft wurden, als auch solche, die mit dieser bereits geimpft wurden. Bei Impfstoffen, die auf einem viralen Vektor beruhen, sollten die Antikörper gegen den viralen Vektor gemessen werden.
- Damit sichergestellt werden kann, dass eine ausreichende Pharmakovigilanz und Risikominimierungsmassnahmen sowohl für die Variante als auch für den Prototyp-Impfstoff vorhanden sind, muss ein aktualisierter Risikomanagementplan (RMP) zur Überprüfung eingereicht werden.

- Bei Covid-19-Impfstoffen, die noch nicht zugelassen sind und bei denen eine Anpassung an den aktuellen SARS-CoV2-Stamm erwogen wird, können ebenfalls gewisse Punkte dieses Dokuments zur Anwendung kommen. Solche Szenarien hängen ab von der Entwicklungsphase, dem Format des Impfstoffs und den zum Zeitpunkt der Anpassung der SARS-CoV2-Sequenz bereits gesammelten Daten zu Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit. Die Konzepte sollten stets mit den Regulierungsbehörden besprochen werden.

Hintergrund

1. Im Dezember 2020 wurde im Vereinigten Königreich eine neue Mutation von SARS-CoV2 identifiziert. Es besteht der Verdacht, dass dieser Mutant wesentlich ansteckender ist (VUI-202012/01-Varianten mit mehreren beschriebenen Mutationen, von denen N501Y die bedeutendste ist). Gleichzeitig wurde ein anderer Stamm in Südafrika entdeckt, ebenfalls mit einem eigenen Infektiositätsprofil (501.V2). Vor Kurzem wurde in Brasilien über eine neue Viruslinie berichtet. Diese weist ebenfalls die N501Y-Mutation und Veränderungen an E484 und K417 auf, zusammen mit weiteren Mutationen des Spike-Gens. Mutationen und Deletionen im Spike-Protein sind beunruhigend, weil dies auch der Ansatzpunkt der aktuellen Coronavirus-Impfungen ist.
2. Entwickler und andere Akteure arbeiten bereits an Versuchen zur Kreuzreaktion von Seren geimpfter Menschen mit dem neuen Stamm in relevanten Assays. Deshalb ist es wichtig, dass die Regulierungsbehörden einen Ansatz vorbereiten, der umgesetzt werden kann, falls Virusmutationen irgendwann Impfstoffe weniger wirksam machen, weil die Kreuzreaktivität unzureichend ist und die zugelassenen Impfstoffe angepasst werden müssen. In diesem Dokument werden wissenschaftliche und regulatorische Überlegungen dargelegt. Noch nicht zugelassene Impfstoffe, die in Entwicklung sind, werden in diesem Dokument nicht berücksichtigt. Das Dokument wurde für Impfstoffe verfasst, kann aber im Einzelfall auch für andere relevante Behandlungen wie monoklonale Antikörper zur Anwendung kommen.
3. Bei einer restriktiveren Auslegung würden die Regulierungsbehörden eine Anpassung eines zugelassenen Impfstoffs an einen neuen Stamm als neues Produkt erachten und neue klinische Versuche zum Nachweis von Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit verlangen. Dies hätte eine beträchtliche Verzögerung zur Folge, bis eine solche neue Version des Impfstoffs zum Vertrieb bereit wäre, da der zeitlich limitierende Schritt im Sammeln von Daten zur Wirksamkeit besteht, weil dafür spontane Infektionen und eine Vergleichsgruppe erforderlich sind. Dies kann auch für die öffentliche Gesundheit problematisch sein, da Verzögerungen bei Anpassungen von Impfstoffen das Risiko bergen, dass das Virus sich zwischenzeitlich weiterentwickelt und die neue Impfstoffversion zum Zeitpunkt der Zulassung bereits wieder veraltet ist. Deshalb müssen wissenschaftliche und regulatorische Konzepte entwickelt werden, die für ein gutes Gleichgewicht zwischen dem Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines angepassten Impfstoffs einerseits und der Machbarkeit und raschen Verfügbarkeit andererseits sorgen.
4. Diese Situation ist überdies nicht neu, weshalb es denkbar ist, Konzepte aus der Regulierung der Influenza-Impfstoffe zu übernehmen. Es ist bekannt, dass das Influenza-Virus ständig mutiert. Gründe sind Fehler bei der Replikation, Evolutionsdruck und ein Reassortment der Genome verschiedener Influenzaviren, die gleichzeitig einen Wirt infizieren. Es gibt regulatorische Grundsätze, die für Influenza-Viren entwickelt wurden und die sehr gut auf andere Viren wie SARS-CoV-2 anwendbar sein könnten.

Regulatorische Konzepte für Impfstoffe gegen das Influenza-Virus

5. Die kontinuierlichen Mutationen in Influenza-Viren basieren auf zwei Mechanismen, die in massgeschneiderten regulatorischen Ansätzen berücksichtigt wurden und sich von anderen Impfstoffen unterscheiden, bei denen sich die Krankheitserreger nicht so schnell weiterentwickeln, dass ein Impfstoff gegen einen bestimmten Virustyp bald nicht mehr wirkt.
6. Antigen drift: Graduelle Veränderungen aufgrund von Mutationen sind typischerweise die Ursache für saisonale Veränderungen der Stämme und Anpassungen der Impfstoffe. Die allgemeine Bevölkerung hat, wenn sie geimpft wird, normalerweise eine gewisse Hintergrundimmunität aufgrund der Kreuzreaktivität durch frühere Impfstoffversionen. Impfstoffe werden typischerweise aufgrund von relevanten Daten zur pharmazeutischen Qualität angepasst, normalerweise ohne Berücksichtigung entsprechender nicht-klinischer und klinischer Daten. Um die Herstellung von Impfstoffkandidaten für die nächste Saison nicht zu verzögern und aufgrund der gesammelten allgemeinen Erfahrungen mit den angepassten Impfstoffen haben weltweit die meisten Regulierungsbehörden vor einigen Jahren beschlossen, keine klinischen Daten zur Sicherheit mehr zu verlangen. Es müssen jedoch Massnahmen zur Überprüfung der Sicherheit nach der Zulassung getroffen werden.
7. Antigen shift: Normalerweise durch Reassortment von Genen verursacht, durch das ein neuartiges Influenzavirus mit Pandemiepotenzial entsteht. Dieser Mechanismus ist eine Eigenheit von Influenzaviren, die über ein segmentiertes Genom verfügen. Im Falle der Co-Infektion einer Wirtszelle können solche Segmente reassortiert, d.h. vertauscht werden. In diesem Szenario wird die allgemeine Bevölkerung, wenn sie geimpft ist, keine ausreichende Hintergrundimmunität haben. Dies würde heissen, dass sich die neue Version, die eine früher zugelassene Impfstoffversion ersetzt, von dieser früheren Version erheblich unterscheidet. Solche pandemischen Impfstoffe können sich von Impfstoffen gegen die saisonale Grippe beispielsweise bezüglich des verwendeten Adjuvans unterscheiden, das einen starken und raschen Schutz bereits nach der ersten Dosis gewährleisten soll, besonders wenn solche Stämme eine eher geringe Immunogenität aufweisen. Im Rahmen der Pandemievorsorge kann bereits in der Vorpandemiephase mit der Entwicklung des Herstellungsprozesses und des Impfstoffdesigns für eine Impfung im Pandemiefall begonnen werden, d.h. vor der offiziellen Ausrufung der Pandemie, selbst wenn der Stamm noch nicht bekannt ist, der die Pandemie verursacht.
8. Dies gab den Anstoss zur Entwicklung des Mock-up-Konzepts (im Allgemeinen bezeichnet als «Impfstoffe zur Pandemievorsorge»), in dessen Rahmen ein Impfstoff als «präpandemischer» Impfstoff (nun bezeichnet als «zoonotischer Influenza-Impfstoff») ausgehend von einem neu entstehenden Stamm mit pandemischem Potenzial entwickelt wird. Die Daten zur pharmazeutischen Qualität, Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit (falls dies überhaupt möglich ist, da der Krankheitserreger möglicherweise nicht in der Bevölkerung zirkuliert) werden dann mit diesem präpandemischen Stamm geprüft, wobei ein «Kerndossier» bereitgestellt wird, das anschliessend rasch angepasst werden kann, sobald der Pandemiestamm der tatsächlichen Pandemievariante bekannt ist. Dafür wären dann weniger Daten erforderlich, was eine rasche Produktion und Auslieferung des entsprechenden Impfstoffs ermöglichen würde, da der Pandemiestamm mit dem präpandemischen Impfstoff über ein Änderungsgesuch verbunden wäre. Erfolgreich umgesetzt wurde dies bereits 2009 bei der H1N1-«Schweinegrippe»-Pandemie, wobei der präpandemische Stamm H5N1 («Vogelgrippe») zur Entwicklung der Impfstoffe verwendet wurde, und H1N1 dann rasch als wirklicher Stamm an dessen Stelle gesetzt werden konnte.

9. Eine solche Änderung kann ausschliesslich auf Daten zur Qualität beruhen, auch wenn die relevante Leitlinie der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) empfiehlt, dass vorzugsweise klinische Daten vorliegen sollten, welche die wahrscheinliche Immunogenität des Stammes stützen. Falls dies nicht möglich ist, müssen solche Daten als Auflage nach der Zulassung gesammelt werden, zudem sollten auch Pläne zur Überprüfung der Wirksamkeit des Impfstoffs umgesetzt und Ergebnisse in vorher vereinbarten Zeitabständen eingereicht werden. In einem inter pandemischen Szenario ist es empfehlenswert, wissenschaftliche Beratung über die Anforderungen beizuziehen.
10. Interessanterweise empfiehlt die Leitlinie für zoonotische Influenza-Impfstoffe für den Fall, dass eine Stammänderung desselben Subtyps erforderlich ist (z.B. eine H1N1-Variante anstelle einer anderen H1N1-Variante), Personen, die zuvor den ursprünglichen Impfstoff erhalten haben, wenn möglich die neue Version des Impfstoffs zu verabreichen, um das Ausmass von Cross-priming einschätzen zu können, auch wenn solche Daten eingereicht werden können, nachdem die Stammänderung zugelassen wurde.

Richtlinien zur Anpassung zugelassener Covid-19-Impfstoffe für SARS-CoV2-Mutationen während einer Pandemie

Allgemeine Bemerkungen

11. Das Regulierungskonzept für Influenza-Impfungen wurde auf der Grundlage jahrelanger Erfahrungen mit Impfstoffen gegen die saisonale Grippe und mit der H1N1-Pandemie von 2009 entwickelt. Mit SARS-CoV-2-Impfstoffen wurden im Verlauf der Pandemie und der Impfstoffbereitstellung aufgrund der Massenimpfungen bereits umfangreiche Erfahrungen zur Sicherheit gewonnen, und die Wirksamkeit wurde für den ursprünglichen Wirkstoffkandidaten mit umfassenden klinischen Phase-III-Studien nachgewiesen. Dies ist ein klarer Vorteil gegenüber dem Mock-up-Konzept für Influenza, bei dem ein präpandemischer Stamm verwendet wird, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines künftigen Impfstoffkandidaten zu beurteilen.
12. Es ist anzumerken, dass das Konzept eines Influenza-Impfstoffs zur Pandemievorsorge (Mock-up) mit dem Ziel entwickelt wurde, Überbrückungsdaten zu generieren, bevor eine Pandemie ausgerufen wird. Im Kontext einer laufenden Coronavirus-Pandemie sind diese Grundsätze nicht vollständig anwendbar: Erstens steht in einer laufenden Pandemie nur begrenzt Zeit zur Verfügung, um grosse Datensätze zu erheben; zweitens gibt es keine Coronavirus-Impfstoffe, die als saisonal bezeichnet wurden; und drittens war die frühere Version eines Impfstoffs bereits ein Pandemie-Impfstoff, der sich im Kontext einer Pandemie als wirksam erwiesen hat. Dies ermöglicht es, Überbrückungsdaten zur Wirksamkeit und Immunogenität mit dem ursprünglichen Coronavirus-Impfstoff zu generieren.
13. Andererseits ist SARS-CoV-2 ein neuartiger Krankheitserreger und wissenschaftlich noch nicht so gut beschreibbar wie Influenza-Viren. Zudem sind viele der Impfstoffformate neue Formate mit wenig langfristiger klinischer Erfahrung, die aber eine einfachere Anpassung ermöglichen könnten.
14. Die Regulierungsbehörden werden deshalb die Anpassung eines Impfstoffs für einen bereits zugelassenen Coronavirus-Impfstoff mit einem Ansatz behandeln, der auf den Regulierungsgrundsätzen für Anpassungen bei der saisonalen Grippe beruht, und zusätzlich geeignete nicht-klinische oder klinische Daten verlangen. In einer laufenden Pandemie dürfte es wünschenswert sein, den angepassten Impfstoff direkt an Menschen zu testen und geeignete klinische Daten zur Immunogenität und Sicherheit zu sammeln.
15. Daten zur Kreuzreaktivität aus Untersuchungen des Serums geimpfter Personen weisen darauf hin, dass die aktuelle Impfung keinen Schutz vor einer neuen Variante des Virus

bietet, was der Antrieb dafür sein wird, eine neue Version des Impfstoffs zu schaffen, der Schutz gegenüber der neuen Variante bietet. Ausserdem würde ein in Studien festgestellter Rückgang der Wirksamkeit des Impfstoffs ein starkes Signal bilden, aktuelle Impfstoffe anzupassen.

16. Ein wichtiger Aspekt ist, ob die Überwachung durch die Regulierungsbehörde eine Bedingung für die Sequenz des angepassten Antigens sein soll. Falls eine solche Überwachung eingeführt würde, könnte dies viele Aspekte der Impfstoffwirksamkeit harmonisieren und sicherstellen, dass die angepassten Impfstoffsequenzen, sobald sie verfügbar sind, auf einer gewissen in Laboratorien durchgeführten Grundlagenforschung beruhen, wie dies an anderer Stelle in diesem Dokument diskutiert wird. Dies würde allerdings die Einführung neuer Impfstoffe vermutlich verlangsamen und könnte zur Folge haben, dass ein Impfstoff bei der Einführung bereits wieder veraltet ist, da die Laborstudien und der Zustimmungsprozess für die erforderlichen Stämme innerhalb der wissenschaftlichen und regulatorischen Gemeinschaft Verzögerungen zur Folge hätten. Die Regulierungsbehörden werden die relevanten Akteure, einschliesslich der Weltgesundheitsorganisation WHO, international proaktiv einbeziehen. Es wird der Standpunkt vertreten, dass in einer rasch fortschreitenden Pandemie mit entsprechendem Bedarf im Bereich der öffentlichen Gesundheit eine internationale Harmonisierung wünschenswert ist, sowohl bei der Definition von wichtigen Virusvarianten als auch bei den regulatorischen Anforderungen, dass dies aber keine Voraussetzung ist, um eine wirkungsvolle Regulierung für Impfstoff-Anpassungen voranzutreiben. In einer Situation, in der noch wenig über eine neue Virusvariante bekannt ist, könnte eine Harmonisierung aller Impfstoffe auf eine oder einige wenige Sequenzen allenfalls nicht zielführend sein, und in dieser Phase der Pandemie kann ein pragmatischer und rascher Weg zur Einführung angepasster Impfstoffe darin bestehen, dass die Hersteller so rasch wie möglich Impfstoffe mit einer Auswahl mehrerer Sequenzen entwickeln. Eine ausgereifere Regulierung könnte eingeführt werden, sobald mehr Wissen über das Virus vorhanden ist.
17. Es wird sehr empfohlen, sobald wie möglich einen wissenschaftlichen Dialog mit den Regulierungsbehörden zu führen.

Qualitätsaspekte

18. Die Hersteller werden unabhängig vom regulatorischen Mechanismus in einem gewissen Umfang Daten einreichen müssen, wenn sie ihre Impfstoffe anpassen wollen. Auch wenn letztlich das Unternehmen entscheiden und den Datensatz gestützt auf die Impfstoffart und das Adjuvans (falls relevant) begründen muss, sind folgende Aspekte zur Qualität zu berücksichtigen:
- i. Die Segmente und Sequenz des Impfstoffanteils im Vergleich zum bereits zugelassenen Impfstoff.
 - ii. Die Bestätigung der Sequenz der neuen Antigenkomponente im Vergleich zur gewünschten Sequenz sowie Daten zur Überprüfung der Homogenität mit der gewünschten Variante.
 - iii. Details zum Aufbau und zur Synthese des Ausgangsstoffs für den Impfstoff und die neue Sequenz.
 - iv. Eine Risikoevaluation zu allfälligen Fremd-Agenzien aus Zell- und Virusbanken usw. im Zusammenhang mit der Herstellung. Tests zu Zell- und Virusbanken gemäss den ICH-Richtlinien, wenn die Risikoevaluation ergibt, dass dies notwendig ist.

- v. Details zur Produktionsentwicklung und Änderungen am Herstellungsprozess, die aufgrund der neuen Sequenz erforderlich sind. Es ist wünschenswert, einen Überblick zum Herstellungsprozess zu gewinnen, der die Konformität mit der Strategie des ursprünglichen Herstellungsprozesses und mit allen bisher bewilligten Änderungen/Varianten bestätigt, einschliesslich der Validierung kritischer Schritte des Herstellungsprozesses.
- vi. Prozessvalidierung. Alle plattformspezifischen Aspekte sowie in ausreichender Zahl PPQ-(Prä-)Chargen im kommerziellen Massstab (mindestens zwei pro Herstellungsstandort, möglichst mit unterstützenden kleineren Entwicklungschargen).
- vii. Charakterisierung/Vergleichbarkeit der angepassten Impfstoffe mit dem zugelassenen Impfstoff.
- viii. Aktualisierung und Neuvalidierung von Assays und Standards, die aufgrund der neuartigen Sequenz erforderlich sind.
- ix. Daten zur Haltbarkeit. Wie bei Grippeimpfungen wird im Fall von geringfügigen Änderungen an den Sequenzen empfohlen, die verfügbaren Daten nur anfänglich einzureichen und sich für die Haltbarkeit auf den ursprünglich zugelassenen Impfstoff oder auf angepasste Versionen, zu denen genügend Daten verfügbar sind, zu stützen.
- x. Wenn die angepasste Version auf derselben Produktionslinie hergestellt wird, werden adäquate Daten zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen (Identität) erwartet.

Nicht-klinische Überlegungen

19. Das Fehlen von nicht-klinischen Daten zur Toxikologie (einschliesslich Reproduktionstoxikologie) zum beantragten angepassten Impfstoffkandidaten muss ausreichend begründet werden, auch wenn ein solcher Ansatz wahrscheinlich akzeptiert wird, falls die einzige Änderung das Immunogen betrifft und das übrige Impfstoffkonstrukt unverändert bleibt.
20. Nicht-klinische Daten zur Immunogenität (sowohl humorale als auch zelluläre Immunantwort) aus einem relevanten Tiermodell sind aufschlussreich. Vergleiche zwischen dem Prototyp und den Varianten des Impfstoffs werden empfohlen. Solche Studien sollten mit der Generierung von Daten zur Kreuzreaktivität einhergehen.
21. Nicht-klinische Daten zum Schutz aus einem geeigneten Challenge-Modell können als Ergänzung ebenfalls nützlich sein. Gegebenenfalls können solche Studien parallel zu klinischen Studien durchgeführt werden. Mit in Tieren gesammelten Daten zum Kreuzschutz könnte in Erfahrung gebracht werden, ob die neue Version des Impfstoffs Schutz gegen das bestehende Virus bietet und eine Entscheidungsgrundlage dazu gebildet werden, ob eine Impfung gegen beide Versionen des Virus erwogen werden sollte.

Klinische Überlegungen

22. Die klinischen Anforderungen können je nach Plattform und Formulierung der Impfstoffvariante unterschiedlich sein. Der Kontext der Pandemie und die öffentliche Gesundheit in den einzelnen Regionen werden beim Entscheid berücksichtigt, in welchem Umfang klinische Nachweise für einen Marktzugang erforderlich sind.
23. Ein angepasster Coronavirus-Impfstoff kann eine Änderung der Sequenz (Wirkstoff) als Anpassung an die neue Variante beinhalten oder die Hinzufügung einer anderen Sequenz

(Wirkstoff) zum aktuellen Impfstoff als Anpassung an die neue Variante. Die Anforderungen sind in diesen beiden Fällen unterschiedlich.

24. Es wird keine Studie zur klinischen Wirksamkeit erforderlich sein, wenn eine solche bereits für das Impfstoffprinzip in der ursprünglichen Pivotalstudie durchgeführt wurde. Es werden jedoch für die Zulassung im Allgemeinen Daten zur Immunogenität (sowohl humorale als auch zelluläre Immunantwort) und zur Sicherheit erforderlich sein. Ausserdem müssen zusätzlich Daten zur Wirksamkeit und zur Überwachung nach der Zulassung gesammelt werden. Gesuchstellerinnen müssen einen Plan für Post-Approval-Wirksamkeitsstudien vorlegen.

25. **Änderung der Sequenz als Anpassung an die neue Variante**

Zeigen In-vitro-Assays beim Serum von Personen, die mit dem aktuellen Impfstoff geimpft wurden, dass die Kreuzreaktivität mit der neuen Variante nicht ausreichend ist, liegt eine vergleichende Studie zu den beiden Impfstoffen möglicherweise nicht im besten Interesse der Versuchspersonen. Deshalb wird eine eigenständige Studie als geeignet betrachtet, ein anderes Studiendesign kann jedoch ebenfalls akzeptiert werden (siehe Nichtunterlegenheitsstudie weiter unten).

Je nach Durchimpfungsrate können in eine eigenständige Studie zur Immunogenität und Reaktogenität sowohl Impfstoff-naive als auch bereits mit der bisherigen Impfstoffversion geimpfte Versuchspersonen aufgenommen werden, wobei der Fokus der Studie auf den zweitgenannten Versuchspersonen liegen kann. Jede Kohorte sollte idealerweise Erwachsene und ältere Personen ab 65 Jahren umfassen.

Falls der Impfstoff ein Prime-Boost-Impfschema erfordert, kann die Kohorte der bereits mit der bisherigen Impfstoffversion geimpften Versuchspersonen für das Prime-Boost-Schema bzw. die einmalige Verabreichung randomisiert werden, um das Cross-Priming-Potenzial zu untersuchen und um festzustellen, ob die einmalige Verabreichung reicht, um eine vergleichbare Immunantwort gegen die neue Variante wie durch das Prime-Boost-Schema auszulösen. Dieses Studiendesign kann eventuell als Substudie oder Extensionsstudie beim laufenden Follow-up der Pivotalstudie aufgenommen werden.

Bei allen Versuchspersonen sollte die Immunantwort mit einer Bestimmung der bindenden Antikörper, der neutralisierenden Antikörper und der T-Zell-Antwort festgestellt werden (mindestens ELISpot-Assay). Die Antwort sollte gegenüber dem aktuellen und den neuen Zielen gemessen werden. Dazu sollte vorzugsweise derselbe Assay mit geändertem Zielanalyt verwendet werden. Da kein Schutzkorrelat bekannt ist, sollte ein Vergleich mit den Seren von Personen, die mit dem Prototyp-Impfstoff derselben Plattform geimpft wurden, durchgeführt werden. Der Nachweis vergleichbarer Titer ist kein Nachweis für ein ähnliches Schutzniveau, da die Korrelation zwischen Antikörpertitern und Wirksamkeit nicht belegt ist. Nützlich ist deshalb ein Vergleich mit einem Panel von Seren genesener Patienten, die mit der neuen Variante infiziert waren. Erleichtert werden solche Analysen durch die Verwendung des Internationalen Standards und Referenzpanels der WHO (NIBSC) für anti-SARS-CoV-2-Antikörper als standardisiertes Referenzmaterial für die Validierung des Assays.

Es sind nur kurzfristige Ergebnisse erforderlich: je nach Impfschema nach bis zu 2 Monaten (z.B. in einem Prime-Boost-Schema mit einem Dosierungsintervall von 4 Wochen bis zu 1 Monat nach der zweiten Dosis). Es sollten Daten zur Reaktogenität nach 7 Tagen nach jeder Dosis und zu unerwünschten Wirkungen während der Follow-up-Periode gesammelt werden.

Die Zahl der exponierten Versuchspersonen sollte idealerweise genügend gross sein, um Erkenntnisse zu Reaktogenität und Immunogenität zu ermöglichen. Zum Beispiel würde bei rund 300 Personen pro Kohorte in einer eigenständigen Studie (z.B. 300 Impfstoff-naive Personen oder 300 bereits mit der bestehenden Impfstoffversion geimpfte Personen) bei

einem 95%-Vertrauensintervall (VI) eine Genauigkeit von rund $\pm 5\%$ bei der Schätzung der Reaktogenität resultieren. Diese Anzahl dürfte auch ein akzeptables Mass an Genauigkeit für die Antikörperdaten ermöglichen. Wenn man z. B. eine Standardabweichung auf der logarithmischen Skala von ca. 1,25 annimmt, würde bei 300 Versuchspersonen eine Genauigkeit von ca. 15 % für das geometrische Mittel der Titer resultieren (d.h. bei einer Punktschätzung von 100 erstreckt sich das 95 %-VI von ca. 87 bis 115). Abweichungen sind – unter anderem aufgrund der aktuellen Gesundheitssituation – möglich und sollten idealerweise mit den Regulierungsbehörden abgesprochen werden. Die Zahl der Versuchspersonen in einer Studie sollte klar begründet werden, basierend auf dem Design und den Zielen der Studie.

Wenn das Design einer Nichtunterlegenheitsstudie gewählt wird, bei der die Titer neutralisierender Antikörper gegen die Variante, die sich nach Verabreichung des angepassten Impfstoffs gebildet haben, mit den Titern der Antikörper gegen den ursprünglichen Stamm, die sich nach Verabreichung des bisherigen Impfstoffs gebildet haben, verglichen werden, wird eine angemessene Begründung der Unterschieds für die Nichtunterlegenheit und für das Design der Studie erwartet (Head-to-Head-Vergleich oder Vergleich mit Seren von zuvor immunisierten Personen). Die Regulierungsbehörden prüfen die gesamte Nachweise, die zum Zeitpunkt der Zulassung vorlagen.

Bei Impfstoffen mit Verwendung eines viralen Vektors sollten auch die Antikörper gegen den viralen Vektor gemessen werden. Durch die Aufnahme von Versuchspersonen, die zuvor innerhalb der Pivotalstudie geimpft wurden, könnte bei den Versuchspersonen die Kinetik der Antikörper gegenüber dem Virusvektor und deren mögliche Wirkung auf die Immunantwort bei wiederholten Impfungen untersucht werden

Zusätzliche relevante Studien können von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden, zum Beispiel die Bewertung von homologen gegenüber heterologen Prime-Boost-Schemata, entweder mit dem gleichen Impfstoff (bestehende und neue Impfstoffversionen) oder mit einer Mischung mit einem Impfstoff einer anderen Plattform.

Es kann erwogen werden, angepasste Covid-19-Impfstoffe gleichzeitig oder in kurzem Abstand zu Grippeimpfstoffen zu verabreichen. Daten zur gleichzeitigen Impfung (Sicherheit einschliesslich Reaktogenität und Immunogenität) entweder mit dem Originalimpfstoff oder mit der Impfstoffvariante sind daher willkommen.

26. **Hinzufügen einer neuen Sequenz**

Die Kombination einer neuen Sequenz mit der aktuellen Sequenz in der neuen Impfstoffversion (d.h. die Entwicklung eines bi- oder multivalenten Impfstoffs) kann zusätzliche Immunogenitätsstudien erforderlich machen, um die geeignete Dosis für jede Sequenz zu definieren und um zu untersuchen, ob das Hinzufügen einer zweiten (oder weiterer) Sequenz(en) nicht zu einer schlechteren Immunantwort führt als bei Impfstoffen mit einer einzigen Sequenz. Zum Beispiel kann eine Konkurrenz auf mRNA-Ebene auftreten und die Immunogenität beeinträchtigen. Ausserdem sollte die Reaktogenität der Kombination bewertet werden, z. B. im Vergleich zum Impfstoff mit einer einzelnen Sequenz. Der Ansatz eines multivalenten Impfstoffs würde daher zusätzliche Daten erfordern und sollte mit den Regulierungsbehörden besprochen werden.

27. **Weitere Ansätze**

Es wird empfohlen, Ansätze wie unterschiedliche Antigenmengen für eine Auffrischdosis mit den Regulierungsbehörden zu besprechen.

28. Da eine angepasste Impfstoffvariante auf einer bereits zugelassenen Vorgängerversion mit nachgewiesener Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit beruht, kann es aus Sicht der öffentlichen Gesundheit vertretbar sein, den neuen Impfstoffkandidaten bereits parallel zur

Vorgängerversion einzuführen, auch wenn noch keine klinischen Daten zu Immunogenität und Sicherheit vorliegen und diese Studien noch laufen. Ein solcher Ansatz, der nur auf nicht-klinischen Daten basiert, muss mit den Regulierungsbehörden besprochen werden.

29. Aus Sicht der Pharmakovigilanz müssten der Risikomanagementplan (RMP) aktualisiert und das Verteilungssystem überprüft werden, damit bei Meldungen über unerwünschte Wirkungen die richtige Version des Impfstoffs erfasst wird. Bei Personen, die mit der neuen Impfstoffversion geimpft wurden, sollten frühere Impfungen erfasst werden.

Impfstoffe, die für Varianten zugelassen sind, unterliegen allen Anforderungen der gesetzlich vorgeschriebenen Überwachung. Dazu sind laufend Daten zur Sicherheit zu sammeln und auszuwerten, und es ist zu ermitteln, ob sich bezüglich Risiken und Nutzen wesentliche Veränderungen ergeben haben, sowohl für den Prototyp-Impfstoff als auch für die Impfstoffvariante. Solche neuen Erkenntnisse sind den Regulierungsbehörden unverzüglich zu melden.

Erforderlich ist ein aktualisierter Risikomanagementplan (mit länderspezifischem Anhang/Addendum), damit unerwünschte Ereignisse sowohl für den Prototyp-Impfstoff als auch für die Impfstoffvariante zuverlässig erfasst werden können. Das Format des RMP muss sich an den etablierten Leitlinien orientieren und folgende Angaben zum Prototyp-Impfstoff und zur Impfstoffvariante machen:

- i. eine Sicherheitsspezifikation mit detaillierten Angaben zu identifizierten Risiken, potenziellen Risiken und noch fehlenden Daten.
- ii. einen Pharmakovigilance-Plan mit Angabe der spezifische Massnahmen zur Identifizierung und Meldung von Sicherheitsproblemen bei Covid-19-Patienten, einschliesslich Meldung von unerwünschten Wirkungen, regelmässiger Berichte und laufender/geplanter Studien
- iii. gegebenenfalls einen Risikominimierungsplan zur Bewältigung von Risiken, die allenfalls zusätzliche, über die standardmässigen Vorkehrungen hinausgehende Massnahmen erfordern (z.B. Kennzeichnung)

Schwerpunkte des aktualisierten RMP sind die Rückverfolgbarkeit von Marke und Charge, die Unterscheidung von vermuteten UAW nach neuen und nach bestehenden Formulierungen und die Erfassung von zuverlässigen Daten über die Immunisierung und die Krankengeschichte. Gegebenenfalls sind länderspezifische Leitlinien zu beachten (z.B. Core RMP für UK/GB).

Regulatorische Überlegungen

30. Die Regulierungsbehörden sind bereit, die Auswirkungen von veränderten Stämmen in einer laufenden Pandemie auf bestehende Verpflichtungen nach der Zulassung zu diskutieren.

Überlegungen zu Covid-19-Impfstoffen, die sich in Entwicklung befinden

31. Bei Covid-19-Impfstoffen, die noch nicht zugelassen sind und bei denen eine Anpassung an den SARS-CoV2-Stamm erwogen wird, können ebenfalls gewisse Punkte dieses Dokuments zur Anwendung kommen. Solche Szenarien hängen ab von der Entwicklungsphase, dem Format des Impfstoffs und den zum Zeitpunkt der Anpassung der SARS-CoV2-Sequenz bereits gesammelten Daten zu Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit.
32. Aufgrund dieses einzelfallbezogenen Vorgehens werden die Gesuchstellenden ermutigt, ihre Pläne frühzeitig mit den Regulierungsbehörden zu diskutieren.

Ausblick: Überlegungen für künftige neuartige Coronaviren, die nicht mit SARS-CoV2 in Zusammenhang stehen (Pandemievorsorge)

33. Die Leitlinien werden zu einem späteren Zeitpunkt im Hinblick auf eine mögliche nächste Pandemie überarbeitet. Coronaviren scheinen zoonotische Erreger mit hohem Pandemiepotenzial zu sein, was drei grosse Ausbrüche seit Anfang der 2000er Jahre zeigen (MERS, SARS, Covid-19).
34. Ein prüfenswerter Weg könnte darin bestehen, zugelassene SARS-CoV-2-Impfstoffe und die zugehörigen Datendossiers als «Kerndossiers» für einen zukünftigen Coronavirus-Impfstoff zu betrachten, der auf ähnlichen Mechanismen und Herstellungsprozessen beruht. In einem solchen Szenario könnte die Sequenz eines neu auftretenden Coronavirus in bestehende Konstrukte geklont und ähnlich dem oben beschriebenen Prozess untersucht werden. Ob diese Möglichkeit besteht, wird von dem jeweiligen Impfstoffkonstrukt abhängen.