

EINSCHREIBEN

DU-Die Unabhängigen
Herr
Peter Eberhart
Präsident
Scheidgasse 12
3703 Aeschi

Bern, 28. April 2021

**Ihre Gesuche um Zugang zu amtlichen Dokumenten
vom 28. Dezember 2020 Covid-19 Impfstoff Comirnaty (BNT162b2) von Pfizer/BioNTech
und vom 14. Januar 2021 Covid-19 Impfstoff mRNA Vaccine Moderna von Moderna
Switzerland GmbH**

Sehr geehrter Herr Eberhart

In unserem Schreiben vom 17. Februar 2021 haben wir Ihnen mitgeteilt, dass wir Ihnen die Zulassungsverfügung zu Comirnaty (BNT162b2) von Pfizer/BioNTech und das dazugehörige HMEC-Protokoll noch nicht zustellen können, weil gegen diese Zulassungsverfügung eine Beschwerde von dritter Seite (durch «DU Die Unabhängigen») eingereicht worden ist und damit der Eintritt der Rechtskraft gehemmt wurde.

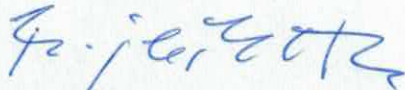
Unterdessen ist die Verfügung in Rechtskraft erwachsen, weshalb wir Ihnen in der Beilage die von Ihnen verlangten Dokumente nun zustellen können.

Besten Dank für Ihre Kenntnisnahme.

Wir sind auch über unsere E-Mail-Adresse transp@swissmedic.ch erreichbar.


Freundliche Grüsse

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Öffentlichkeitsberater



Ronald Jermann, MLaw

Öffentlichkeitsberater



Thierry Dupasquier, Rechtsanwalt

Beilagen:

- Zulassungsverfügung vom 19.12.2020 «68225 – Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension»
- Protokoll vom 18. Dezember 2020 der ao. Sitzung des Human Medicines Expert Committee

200.289135

EINSCHREIBEN

 Pfizer AG
 Schärenmoosstrasse 99
 8052 Zürich


Bern, 19.12.2020

ZL-Nr.: 68225 - Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension
Gesuchs-ID: 102640800
Ihr Gesuch um Zulassung vom 16.10.2020

Verfügung «Befristete Zulassung»

Sehr geehrte Damen und Herren



Mit Gesuch vom 16.10.2020 haben Sie die Unterlagen für die Zulassung von Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension eingereicht. Mit Schreiben vom 19.11.2020 (LoQ 1 (Prälinik)) und 02.12.2020 (LoQ 2 (Qualität und Klinik)) hat Ihnen Swissmedic die „List of Questions“ zugestellt. Die Antworten auf die in diesen beiden Schreiben gestellten Fragen sind noch ausstehend, für den Teil «Prälinik» jedoch für den 22.12.2020 angekündigt. Mit Schreiben vom 15.12.2020 hat Ihnen Swissmedic das Ergebnis seiner bisherigen Begutachtung mitgeteilt und Ihnen die Möglichkeit gegeben, zu dieser provisorischen Zwischenbeurteilung Stellung zu nehmen. Hierbei wurde Ihnen insbesondere eröffnet, dass Swissmedic die bis zu diesem Zeitpunkt eingereichten Daten als unzureichend für die Erteilung einer ordentlichen Zulassung nach Art. 11 des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG; SR 812.21) erachtet, jedoch die Erteilung einer befristeten Zulassung auf der Grundlage von Art. 9a HMG in Verbindung mit Art. 18 ff. der Verordnung über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV; SR 812.212.23) in Erwägung zieht. Zugleich wurden Ihnen die auf der Grundlage der bis dahin im Rahmen der «Rolling submission» evaluierten Zulassungsunterlagen für eine befristete Zulassung des Arzneimittels COVID-19 Vaccine Pfizer, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension als erforderlich erachteten besonderen Auflagen bekanntgegeben. Schliesslich wurde Sie darauf aufmerksam gemacht, dass Swissmedic mit Blick auf die besondere Gefahrenlage wegen der Covid-19-Epidemie und die dadurch drohenden schwerwiegenden Nachteile für die schweizerische Bevölkerung gehalten ist, die Fristen zur Einreichung Ihrer jeweiligen Stellungnahmen im Rahmen des rechtlichen Gehörs sehr kurz zu bemessen. Mit Eingabe vom 17./18.12.2020 haben Sie zu unserem Schreiben vom 15.12.2020 Stellung genommen. Ausserdem erhielten Sie die Gelegenheit, die Ihnen in Aussicht gestellten Zulassungsvoraussetzungen und besonderen Auflagen im Rahmen eines Telefongesprächs vom 16.12.2020 mit unseren jeweiligen Fachexpertinnen und –

experten zu besprechen. Des Weiteren wurde die Fachinformation in einem weiteren Telefongespräch bereinigt. Mit Schreiben vom 18.12.2020 hat Ihnen Swissmedic das Ergebnis der Begutachtung der bis zu diesem Zeitpunkt eingereichten Dokumentation sowie ihren voraussichtlichen Zulassungsentscheid bekanntgegeben. Sie haben dazu noch am selben Tag schriftlich Stellung genommen. Ausserdem wurden noch einige Punkte aus dem Vorbescheid während eines Telefongesprächs am 19.12.2020 geklärt. Daraufhin haben Sie den Vorbescheid mit Ihren Änderungsvorschlägen zurückgesendet.

Swissmedic hat Ihre Unterlagen basierend auf den bis zum 14.12.2020 eingereichten Unterlagen nach Massgabe der gesetzlichen Anforderungen auf Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität geprüft und ist zu folgendem Ergebnis gekommen:

Beurteilung:

Das Gesuch vom 16.10.2020 um Zulassung des Präparates COVID-19 Vaccine Pfizer, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension wird insofern gutgeheissen, als das Arzneimittel gestützt auf Art. 9a HMG in Verbindung mit Art. 21 Abs. 1 VAZV für eine Dauer von zwei Jahren befristet zugelassen werden kann.

Pädiatrisches Prüfkonzept

Eine eigenständige wissenschaftliche Begutachtung des eingereichten pädiatrischen Prüfkonzeptes fand durch Swissmedic nicht statt.

Der Entscheid der European Medicines Agency vom 27.11.2020 über den genehmigten Paediatric Investigation Plan (PIP) PIP ID: EMEA-002861-PIP02-20 (Deferral) (EMA-Entscheid ID: P/0480/2020) wird übernommen.

SwissPAR

Swissmedic wird nach Eintritt der Rechtskraft der Verfügung zum Gesuch um Zulassung des Arzneimittels COVID-19 Vaccine Pfizer, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension einen Swiss Public Assessment Report (SwissPAR) publizieren. Zusätzlich zum SwissPAR publiziert Swissmedic einen laienverständlichen Public Summary SwissPAR (vgl. Wegleitung SwissPAR HMG4). Da wir die public Assessment Reports mit Blick auf die aktuelle Ausnahmesituation und mit Rücksicht auf die bestehende Gefährdung der öffentlichen Gesundheit erst nachträglich erstellen werden, wird der SwissPar erst verspätet aufgeschaltet werden, nachdem wir Ihnen Gelegenheit geben haben zu den pEBs Stellung zu nehmen.

Als Beilage erhalten Sie:

- Aspekte Risk Management Review (Seiten 10 bis 11)

Als weitere Beilage erhalten Sie folgende Texte mit unserem Genehmigungsvermerk zurück:

- Patienteninformation
- Arzneimittel-Fachinformation

Die in der Beilage mitgesendeten Packungselemente wurden von Swissmedic genehmigt.

Auf Grund der aktuellen Pandemielage und der damit einhergehenden zeitlichen Dringlichkeit bezüglich der Verfügbarkeit eines Impfstoffs wird während den ersten Lieferungen keine Packungsbeilage in den Lieferungen enthalten sein.

Die Zulassungsinhaberin ist von Gesetzes wegen gehalten, die Arzneimittelinformation laufend und unaufgefordert dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen (Art. 28 der Arzneimittelverordnung¹, VAM) und in der genehmigten Version zusammen mit deren heilmittelrechtlich geforderten Übersetzungen der Einrichtung gemäss Artikel 67 Absatz 3 des Heilmittelgesetzes² (HMG) spätestens beim erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels zur Publikation übermittelt zu haben (Art. 29 VAM).

Aufgrund dieser Erwägungen wird gestützt auf Artikel 9a, Artikel 16 Absatz 1 und Absatz 2 Buchstabe a Artikel 18, Artikel 21 Absatz 1 und Absatz 2, Artikel 21a der Verordnung über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren³ (VAZV) sowie in Anwendung von Artikel 3 Absatz 1, Artikel 4 in Verbindung mit Anhang 1 Ziffer I Ziffer 2.1 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren⁴ (GebV-Swissmedic)

verfügt:

1. Das Gesuch vom 16.10.2020 um Zulassung des Arzneimittels Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension wird teilweise gutgeheissen. Die Zulassung für das Arzneimittel Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension wird befristet bis 19.12.2022 erteilt.
 - a) Das Arzneimittel Comirnaty, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension wird für die Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten «Comirnaty is indicated for *active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older*» in der Abgabekategorie B befristet zugelassen.
 - b) Dosierungsempfehlung: siehe die beiliegende genehmigte Arzneimittelinformation (Fachinformation und Patienteninformation).
2. Die beiliegende genehmigte Arzneimittelinformation (Fachinformation und Patienteninformation) und die beiliegenden genehmigten Packmitteltexte bilden integrierenden Bestandteil dieser Verfügung.

¹ SR 812.212.21

² SR 812.21

³ SR 812.212.23

⁴ SR 812.214.5

3. AUFLAGEN:

a) Auflagen zur Qualität

Wenn Sie eine Übersetzung vom unten stehenden Text wünschen, wenden Sie sich bitte an [REDACTED] (@swissmedic.ch).

1. Updated closing sequence should be submitted as planned in December 2020. It is considered that the information provided in seq0002 and in Responses to EMA Questions in Seq0002 will be included in corresponding sections, wherever stated so. Since several section may be updated, final conditions will be formulated based on the data included in this closing sequence.
2. Applicant is asked to submit process validation reports from on-going and planned process validations in a rolling way when available, and including process data, holding times validation, release and extended testing and comparability exercise. This information should be provided for PPQ Phase 1, individual report for relevant supply nodes as well as summary validation report for all PPQ Phase 1 runs. Validation reports including comparability for PPQ Phase 2 at Pfizer Puurs should be provided for the validation of 139L commercial scale as well as the report for validation of 278L up-scale (March 2021). Process validation should include drug substance from both commercial manufacturers as well as lipidic excipients sourced from registered manufacturers and comprehensive comparability to the clinical lots should be demonstrated.
3. Changes to the manufacturing process, specification and analytical methods or shelf-life of BNT162b2 drug substance and drug product should be submitted in post-approval variation procedure.
4. Stability studies as well as photostability study for drug product and drug substance are on-going and formal stability studies with PPQ batches of drug product (PPQ phase 1 and PPQ Phase 2, both scales) will be initiated. Stability data should be provided for the proposed shelf-life of 6 months including accelerated and thermal stress stability results as well as temperature cycling.
5. Reassessment and adjustment of tightening (as appropriate) of the acceptance limits for quality attributes at the level of drug substance and drug product should be performed after PPQ (DP) and with increased manufacturing experience, e.g. for RNA integrity, LNP polydispersity and size, in vitro expression assay, osmolality as applicable.
6. According to response to EMA Q81, verification report on sterility and endotoxin determination for drug product is pending. Summarizing reports should be submitted as well as validation report for alternative sterility method (Celsis AMPiScreen).
7. Compatibility data with devices after reconstitutions of more and representative batches will be provided yearly until the end of the shelf-life. Worst-case data have to submitted,



including the proposed max. cumulative hold time of the thawed, undiluted drug product and the diluted drug product in vial and syringe.

Starting materials

8. 3.2.S.2.3: Die Spezifikationen der Starting Materials sind vor dem 01. Februar 2022 mit einem Prüfpunkt zur Bestimmung der «Purity» zu ergänzen.

9. Novel Excipient ALC-.0159
 Folgende Unterlagen sind vor dem 1. Februar 2022 einzureichen:
 - a. 3.2.A.3.3.2: Eine Risikobeurteilung (risk evaluation) zum allfälligen Vorhandensein von Verunreinigungen mit Nitrosaminen ist gemäss Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders" (EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 3, Frage 13) einzureichen. Die Risikobeurteilung muss angemessen dokumentiert und, falls ein mögliches Risiko zum Vorhandensein von Nitrosaminen identifiziert wurde, mit Daten von Bestätigungstests ergänzt werden.
 - b. 3.2.A.3.4.1: Weitere Resultate zum Prüfpunkt Assay einzureichen. Gegebenenfalls sind die Limiten für den Prüfpunkt Assay auf dieser Grundlage weiter einzuengen.
 - c. 3.2.A.3.4.1: Weitere Resultate zum Prüfpunkt Total Impurities sind einzureichen. Gegebenenfalls ist die Limite für den Prüfpunkt Total Impurities auf dieser Grundlage weiter einzuengen.
 - d. Eine re-test period ist bekanntzugeben.
 - e. Bitte reichen Sie weitere Daten zur Stabilität bis spätestens 01. Februar 2022 ein.

10. Novel excipient ALC-0315
 Folgende Unterlagen sind vor dem 1. Februar 2022 einzureichen:
 - a. 3.2.A.3.3.2: Eine Risikobeurteilung (risk evaluation) zum allfälligen Vorhandensein von Verunreinigungen mit Nitrosaminen ist gemäss Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders" (EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 3, Frage 13) einzureichen. Die Risikobeurteilung muss angemessen dokumentiert und, falls ein mögliches Risiko zum Vorhandensein von Nitrosaminen identifiziert wurde, mit Daten von Bestätigungstests ergänzt werden.
 - b. 3.2.A.3.4.1: Weitere Resultate zum Prüfpunkt Assay sind einzureichen. Gegebenenfalls sind die Limiten für den Prüfpunkt Assay auf dieser Grundlage weiter einzuengen.
 - c. 3.2.A.3.4.1: Weitere Resultate zum Prüfpunkt Total Impurities sind einzureichen. Gegebenenfalls ist die Limite für den Prüfpunkt Total Impurities auf dieser Grundlage weiter einzuengen.
 - d. Eine re-test period ist bekanntzugeben.
 - e. Bitte reichen Sie weitere Daten zur Stabilität bis spätestens 01. Februar 2022 ein.



b) Auflagen zur Präklinik

Wenn Sie eine Übersetzung vom unten stehenden Text wünschen, wenden Sie sich bitte an [REDACTED] (@swissmedic.ch).

By 14 December 2020, the answers to the LoQ1 has not yet been submitted to Swissmedic. The following conditions with respect to the non-clinical data will be formulated in the approval:

The answers to the LoQ1 has to be submitted to Swissmedic by the end of the year 2020.

The major shortcomings of the non-clinical data package are:

1. No long-term immunity was assessed.
The "long-term immunity" will be assessed in clinical trials. No further non-clinical data are needed.
2. The pharmacokinetics of the modRNA was not assessed.
Swissmedic highly recommends to analyse in detail the kinetics of the modified RNA in vitro and in vivo.
3. The potential for autoimmunity and anti-vaccine antibodies (e.g. anti-RNA antibodies) were not assessed.
Swissmedic highly recommends to analyse the generation of anti-RNA antibodies in one species after prime-boost injection of the BNT162b2 final product.
4. The final report with respect to the reproductive and developmental toxicity has not yet been submitted to Swissmedic.
The final report with respect to the reproductive and developmental toxicity **has to be submitted to Swissmedic as soon as possible**.

c) Auflagen zu Klinischer Review/Risk Management Review

Risk Management Review:

1. The pivotal Phase 1/2/3 Study C4591001 is ongoing, surveillance is planned for 2 years following Dose 2. It is reasonable to assume, that once a vaccine is widely available and encouraged, maintaining a double blind control group will be impossible. A Study with an alternative study design, e.g. a blinded crossover design or any study design, that will circumvent this problem, is strongly recommended.
2. Conduct a Non-Interventional Post-Authorization Safety Study (PASS) for Active Safety Surveillance of Recipients of the Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine, or any study, that provides safety data that reflect the similar demographic attributes as the Swiss population. Submission of a study design: as soon as available
3. An EU-Risk Management Plan for BNT162b2, COVID-19 Vaccine, version 0.2, dated 11 December 2020, has been submitted for evaluation to Swissmedic. The Applicant is asked to submit a signed and dated main version of the RMP Two months after approval

4. The applicant is asked to include the following safety aspects to the list of safety concerns: Long-term safety (missing information), Use in pediatric patients (missing information), anaphylaxis (important potential risk), or add a Swiss addendum to the EU-RMP
5. In the RMP, anaphylactic reactions has to be added to the list of adverse events of special interest (AESI); pharmacovigilance activities and risk minimisation measures have to be adapted accordingly, where applicable.
6. The applicant is requested to implement additional pharmacovigilance activities to characterise further the safety profile in subjects in risk groups e.g. with serious pre-existing conditions and others risk-groups. Deadline: Two months after approval
7. Interim reports and final study reports of all on-going and planned additional pharmacovigilance activities have to be submitted as indicated in the RMP and submitted study protocols. Deadline: upon availability
8. A report on the safety of the medicinal product (PSUR / PBRER) must be submitted to Swissmedic on a regular basis after authorisation. Deadline: Biannual
9. A RMP summary must be submitted to Swissmedic within 60 calendar days after approval (Submission via portal, CD by post or eCTD).
10. Due to the limited data available all signals must be treated with high priority and must be reported to Swissmedic monthly.
11. All PSUR / PBRER submitted to the EMA must also be brought to Swissmedic's attention.

Clinical Review:

12. All interim and final study reports for study Protocol C4591001, including the results based Protocol Amendment 10 dated 01 December 2020 must be submitted as soon as available.
13. As only symptomatic Covid-19 was studied in study C4591001, the question of prevention of asymptomatic disease / prevention of viral transmission remains unanswered. In the company's document dated 17 December 2020 and named "COVID-19 Vaccine Response to Swissmedic Questions Received 15 December 2020", it is stated that "study C4591001 will assess asymptomatic infection by measuring antibody conversion non-vaccine N-antigen at 1, 6, 12, 24 months following the second dose of vaccine, with subtraction of identified cases to enumerate subjects with asymptomatic infection". This analysis should be submitted in 2021. The planned period of nasal swabbing for SAR-CoV-2 in subjects remaining within blinded follow-up during early 2021 should also be carried out and submitted.

14. The company should commit to develop a plan to analyze the immunogenicity from BNT162b2 COVID-19 vaccine in subjects vaccinated.
15. The upcoming interim and final study reports of all ongoing studies will have to be submitted before a definitive authorization can be considered. This should include final clinical data and safety data up to a median follow-up of two years.

d) OMCL:

1. Für jede Einfuhr in die Schweiz ist eine Einzeleinfuhrbewilligung zu beantragen (Artikel 44 Absatz 2 Buchstabe c Arzneimittel-Bewilligungsverordnung⁵ (AMBV)).
2. Das Präparat COVID-19 Vaccine Pfizer, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension ist gemäss Artikel 18 (Arzneimittel-Zulassungsverordnung⁶ (AMZV)) der behördlichen Chargenfreigabe unterstellt.

e) Auflagen zum pädiatrischen Prüfkonzept (PPK)

Es sind alle Auflagen des im Rahmen dieses Gesuches bei Swissmedic eingereichten, von der European Medicines Agency am 27.11.2020 genehmigten PIP EMEA-002861-PIP02-20 (Deferral) (EMA-Entscheid ID: P/0480/2020) zu erfüllen. Liegt eine neuere, geänderte und von der EMA genehmigte PIP-Version vor, so gelten deren Auflagen und Fristen.

Die Gesuchstellerin ist verpflichtet, Swissmedic fortlaufend und zeitnah Gesuche zur Aufnahme der PPK-Studienergebnissen in die Schweizer Arzneimittelinformation einzureichen.

Allgemeine Auflagen:

1. Gemäss Artikel 60 VAM ist Swissmedic nach Zulassung periodisch ein Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels (PSUR/PBRER) einzureichen.
2. Die Risk Management Plan Summary (RMP-Summary) des Arzneimittels COVID-19 Vaccine Pfizer, Konzentrat zur Herstellung einer Injektionssuspension ist der Swissmedic sobald als möglich einzureichen.
4. Die Gebühr wird auf **CHF 80'000.00** (Anh. 1 Ziff. 1 Ziff. 2.1 GebV-Swissmedic) festgesetzt und der Pfizer AG zur Bezahlung auferlegt.

Die Rechnung erhalten Sie mit separater Post.

⁵ SR 812.212.1

⁶ SR 812.212.22

Die Gebühren für die Begutachtung der Auflagen richten sich nach der aktuellen GebV-Swissmedic und werden der Pfizer AG bei Aufhebung der Auflage mit separatem Schreiben zur Bezahlung auferlegt. Sind im Rahmen der Aufлагenerfüllung auch Anpassung der Arzneimittelinformation notwendig, können die angepassten Arzneimittelinformationstexte mit den Unterlagen zur Aufлагenerfüllung eingereicht werden. Die zusätzliche Begutachtung der Arzneimittelinformation wird nach Aufwand in Rechnung gestellt. Ausgenommen sind Anpassungen der Arzneimittelinformation entsprechend dem Ergebnis eines Verfahrens im Zusammenhang mit PSUR oder PASS, welche mit einem separaten Gesuch C.I.3 einzureichen sind und pauschal verrechnet werden.

Freundliche Grüsse

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

[REDACTED]
Zentraler Versand / Envoi centralisé

Ihr Kontakt:

Abteilung Inspektorate und Bewilligungen, Einheit Transplantate
[REDACTED]

Beilagen:

- Fachliche Aspekte
- Genehmigte Arzneimittelinformationstexte
- Genehmigte Packmitteltexte

Rechtsmittelbelehrung

Gegen diese Verfügung kann innert 30 Tagen seit Zustellung Beschwerde erhoben werden. Die Beschwerde ist beim Bundesverwaltungsgericht, Postfach, 9023 St. Gallen, einzureichen (Art. 31 und 33 Buchstabe e des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht; SR 173.32).

Die Beschwerde hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift des Beschwerdeführers (oder der Beschwerdeführerin) oder der Vertretung zu enthalten; die angefochtene Verfügung und die als Beweismittel angerufenen Urkunden sind beizulegen (Art. 52 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren; SR 172.021)

Aspekte Risk Management Review

The Applicant submitted the EU RMP, version 0.2, dated 11 December 2020. Proposed indication: BNT162b2 is indicated as active immunization for the prevention of COVID-19, which is caused by SARS-CoV-2 in individuals 16 years of age and older.

Data from approximately 38,000 adult participants in Study C4591001 randomized 1:1 received either vaccine or placebo. Preliminary data provide support of the intended indication including individuals 16 and 17 years of age. The AE profile did not suggest any serious safety concerns. The incidence of serious adverse events (SAEs) and deaths were low. The incidence of discontinuations due to AEs was also generally low and similar between BNT162b2 and placebo groups.

According to the data submitted, follow-up in clinical trials is currently limited to a median of 2 months of follow-up after vaccination. Therefore, the long-term safety is not known.

According to data submitted, safety profile in pediatric patients is missing. A pediatric investigation plan is in place and will be completed by July 2024. However, at this stage, safety in children must be considered missing.

The ongoing and proposed additional pharmacovigilance activities are considered sufficient to further characterise the important potential risks "Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)" and the missing informations "Use in pregnancy and lactation" and "Vaccine effectiveness". However, knowledge in subjects with serious pre-existing conditions, the very elderly and other risk groups is scarce; further characterisation on the risk of anaphylactic reactions is needed. With response to Swissmedic questions as of 15 December 2020, the applicant rejects performing a blinded cross-over design for the pivotal study, or to perform any other controlled clinical study in adults. Thus, it will not be possible to make statistically sound comparisons with further controlled data. Additionally, a PASS is necessary to increase understanding of the vaccine in populations not examined in controlled studies; Studies in healthcare workers in the US, US Department of Defense Healthcare System, and the US Veterans Affairs Health System do not reflect the general population. A planned PASS in Europe in the general population will more likely produce results generalizable to the general population. However, the applicant refuses to perform a PASS in Switzerland. Study results that allow for generalizability to the Swiss general population will not be available. Thus, the answer is not satisfactory, and the issues are not resolved. Both points are therefore formulated as conditions to be fulfilled before final approval. The company does not address any further concerns raised by Swissmedic; these are therefore formulated unchanged in terms of content as stipulations, thus conditions for final approval.

Auflagen

1. The pivotal Phase 1/2/3 Study C4591001 is ongoing, surveillance is planned for 2 years following Dose 2. It is reasonable to assume, that once a vaccine is widely available and encouraged, maintaining a double blind control group will be impossible. A Study with an alternative study design, e.g. a blinded crossover design or any study design, that will circumvent this problem, is strongly recommended.

2. Conduct a Non-Interventional Post-Authorization Safety Study (PASS) for Active Safety Surveillance of Recipients of the Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine, or any study, that provides safety data that reflect the similar demographic attributes as the Swiss population. Submission of a study design: as soon as available
3. An EU-Risk Management Plan for BNT162b2, COVID-19 Vaccine, version 0.2, dated 11 December 2020, has been submitted for evaluation to Swissmedic. The Applicant is asked to submit a signed and dated main version of the RMP Two months after approval
4. The applicant is asked to include the following safety aspects to the list of safety concerns: Long-term safety (missing information), Use in pediatric patients (missing information), anaphylaxis (important potential risk), or add a Swiss addendum to the EU-RMP
5. In the RMP, anaphylactic reactions has to be added to the list of adverse events of special interest (AESI); pharmacovigilance activities and risk minimisation measures have to be adapted accordingly, where applicable.
6. The applicant is requested to implement additional pharmacovigilance activities to characterise further the safety profile in subjects in risk groups e.g. with serious pre-existing conditions and others risk groups. Deadline: Two months after approval
7. Interim reports and final study reports of all on-going and planned additional pharmacovigilance activities have to be submitted as indicated in the RMP and submitted study protocols. Deadline: upon availability
8. A report on the safety of the medicinal product (PSUR / PBRER) must be submitted to Swissmedic on a regular basis after authorisation. Deadline: Biannual
9. A RMP summary must be submitted to Swissmedic within 60 calendar days after approval (Submission via portal, CD by post or eCTD).
10. Due to the limited data available all signals must be treated with high priority and must be reported to Swissmedic monthly.
11. All PSUR / PBRER submitted to the EMA must also be brought to Swissmedic's attention.

Protokoll der ao. Sitzung des Human Medicines Expert Committee

Datum: Freitag, 18. Dezember 2020, von 09.15 – 12.00 Uhr
Ort: Bern, Hallerstrasse 7, Sitzungszimmer H 044

Mitglieder

Prof. Dr. med. S. Krähenbühl (Vorsitz)	Prof. Dr. med. T. Cerny
Prof. Dr. phil. nat. M. Arand	Prof. Dr. med. P. Dayer (via Skype)
PD Dr. med. M. Bauer	Prof. Dr. med. L. Schild
Prof. Dr. med. M. Castiglione	Prof. Dr. med. M. Vogt (via Skype)
Prof. Dr. med. A. Cerny (via Skype)	

Zusätzlich eingeladen: Dr. phil. D. Yerly (ao. HMEC-Mitglied)

Traktandenübersicht

Tr.	ZL Nr.	Gesuchs-ID	Bezeichnung des Arzneimittels	Seite
1	68225	102640800	COVID-19 Vaccine Pfizer	3

Sitzungsteilnehmer der Swissmedic im allgemeinen Teil

- | | |
|------------------------|----------------|
| Dr. C. Bolte (Vorsitz) | Dr. Ch. Küng |
| Dr. Ch. Haenggeli | Dr. F. Cimini |
| Dr. E. Klenke | Dr. J. Djonova |
| Dr. A. B. Stalder | |

Sowie Kolleginnen und Kollegen aus den Abteilungen Clinical Review, Preclinical Review, Case Management, Arzneimittelsicherheit und Transplantate

Allgemeine Traktanden

A. B. Stalder

a. Mitteilungen des Präsidenten

(keine Mitteilungen)

b. Protokollgenehmigung

(keine)

c. Abklärung möglicher Interessenskonflikte

Zum vorgelegten Traktandum werden keine Interessenskonflikte festgestellt.

d. Mitteilungen der HMEC Mitglieder

(keine Mitteilungen)

e. Mitteilungen von Swissmedic

(keine Mitteilungen)

Swissmedic Vorbescheide

(keine)

Behandelte Traktanden

1. 68225 COVID-19 Vaccine Pfizer

Gesuchstyp: NA NAS HAM

Wirkstoff: 5'capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein

Gesuchs-ID: 102640800

Beantragte Indikation: Aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2-Infektionen

Firma: Pfizer AG, Zürich

HMEC-Referenten: Präklinik: **D. Yerly**

Klinik: **A. Cerny**

S. Krähenbühl (Peer)

CM/PCR/CR/QR: Fritzsche/Marti/Teuscher, Schochat/
Kempná Bukovac

Evaluation durch HMEC-Referenten: nein

HMEC: **18. Dezember 2020**

Protokoll: Marti / Teuscher, Schochat

1) Von der Gesuchstellerin beantragte Indikation

Active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older.

The use of Comirnaty vaccine should be in accordance with official guidance.

2) Swissmedic Position

Befristete Zulassung von Amts wegen.

3) Empfehlung HMEC: Gutheissung für eine befristete Zulassung unter bestimmten Bedingungen.

Begründung/Argumente

Präklinik:

Das präklinische Dossier kann akzeptiert werden. Es gibt aber Auflagen: die Spikeprotein-Expression in den Geweben soll weiter untersucht werden. Die LUCs (Large Unstained Cells, vor allem im Knochenmark) sollen näher charakterisiert werden. Zudem fehlen Reproduktionsstudien, Genotoxizitätsstudien und Neurotoxizitätsstudien; diese sollen nachgeliefert werden.

Klinik:

Die Firma präsentiert eine Phase I und eine kombinierte Phase I-, II- und III-Studie. Die Phase I-Studie (BNT162-01) ist eine Dosisfindungsstudie, in welcher auch Immunogenität und Sicherheit untersucht wurden. Die Studie ist immer noch am Laufen und wurde bei 18- bis 24-jährigen Probanden durchgeführt. Auch basierend auf dieser Studie wurde dann die Phase I-III-Studie konzipiert (C4591001), eine Studie mit einem flexiblen Studiendesign. In der Phase I wurden 2 verschiedene RNAs untersucht und diejenige ausgewählt (bnt162b2), welche die bessere Wirkungs-/Risikobilanz hatte. In der Phase II und III Studie wurden dann 2 Dosen (je 30 µg) bnt162b2 eingesetzt. In die Phase II-Studie wurden 360 Probanden eingeschlossen. In dieser Studie wurden insbesondere Immunogenität und Wirksamkeit geprüft. Die Phase III-Studie ist die grosse pivotale Studie; sie ist im Moment noch nicht vollständig abgeschlossen. Insgesamt wurden 43'548 Probanden randomisiert und 43'448 Probanden mit mindestens einer Injektion behandelt. Die Patienten wurden 1:1 auf bnt162b2 vs. Placebo randomisiert. Sie erhielten in der Regel zwei Injektionen mit 30 µg modifizierter RNA oder Placebo. Die beiden Injektionen wurden im Abstand von mindestens 21 Tagen i.m. appliziert. Der primäre Endpunkt waren die Anzahl Patienten, welche in der Zeit nach Tag 7 nach der zweiten Injektion eine COVID-19-Erkrankung entwickelten. Daneben multiple sekundäre Endpunkte

wie z.B. Effekt nach der ersten Impfung, Effekt bei Patienten mit vorbestehenden Antikörpern und auch Effekt in diversen Subgruppen.

Zum primären Endpunkt: 8 Fälle in der Verum-Gruppe (mit bnt162b2 behandelt) und 162 Fälle in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer 95%-igen Wirksamkeit (95% Konfidenzintervall 90.3% - 97.6%). Positive Effekte auch schon nach der ersten Impfung mit einer etwa 85%-igen Wirksamkeit. Positive Effekte auch in den Subgruppen, wie ältere Probanden (>55 Jahre), adipöse Probanden und Probanden mit kardiovaskulären Krankheiten.

Bezüglich Sicherheit insbesondere Schmerz an der Injektionsstelle; 70% - 80% der Patienten waren davon betroffen, vs. 20% - 30% unter Placebo. Daneben Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle, aber auch systemische unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fieber etc.. Als mögliche immunologische unerwünschte Wirkungen Gelenksbeschwerden (eher ausgeprägter nach der zweiten Injektion), Lymphadenopathien und Fazialisparese (bei 4 Probanden unter bnt162b2 vs. keiner unter Placebo).

Die Studienresultate werden diskutiert und es ist schnell klar, dass die positiven Effekte die unerwünschten Wirkungen überwiegen, dass es aber noch einige Lücken gibt. Das HMEC kommt zum Schluss, dass eine befristete Zulassung empfohlen werden soll. Damit die befristete Zulassung in eine permanente Zulassung umgewandelt werden kann, müssen die finalen Resultate der jetzt noch laufenden Studien innerhalb der kommenden zwei Jahre (Laufzeit der befristeten Zulassung) der Swissmedic zugestellt werden.

Es gibt noch weitere Auflagen: Impfversager sollen auf Escapemutanten geprüft werden, Autoimmunphänomene sollen angeschaut werden (z.B. Lupus erythematoses, Diabetes und andere Autoimmunkrankheiten) und auch eine mögliche Rolle von Antibody-dependent enhancement soll angeschaut werden. Das kann im Rahmen des Pharmacovigilance-Plans gemacht werden.

Zur Schwangerschaft: die Schwangerschaft soll unter Vorsichtsmassnahmen aufgeführt werden. Im Moment gibt es wenig Daten bei Schwangeren und präklinische Studien haben ein mögliches Risiko bei Schwangerschaften festgestellt. Die im Moment vorhandenen Daten sollen in die FI aufgenommen werden.

4) Vom HMEC Gremium vorgeschlagene Mutation der Indikation und Dosierungsempfehlung Indication:

Active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older.

Dosage:

Individuals 16 years of age and older

Comirnaty is administered intramuscularly after dilution as a series of 2 doses (0.3 ml each) at greater than or equal to 21 days apart.

5) Ergänzungen Swissmedic nach der HMEC Sitzung

Bern, 5. Januar 2021

Swissmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut
HMEC-Sekretariat

AE II	Variation Type II	NA	Neuanmeldung	PE	Packungselement
AI	Arzneimittelinformation	NAS	New Active Substance	PMS	Post Marketing Surveillance
BWS	bekannter Wirkstoff	NDO	neue Dosierung	TP	Textprüfung
BZV	Beschleunigtes Zulassungsverfahren	NGF	neue galenische Form	UPV	Überprüfungsverfahren
HAM	Humanarzneimittel	NDE	neue Dosierungsempfehlung	VmVA	Verfahren mit Voranmeldung
IE	Indikationserweiterung	NKO	neue Kombination		

Mitglieder

Prof. Dr. med. S. Kuster (Präsident)	Prof. Dr. med. T. Gentry
Prof. Dr. med. nat. M. Arnold	Prof. Dr. med. P. Dapertny (Vize)
PD Dr. med. M. Bauer	Prof. Dr. med. I. Schell
Prof. Dr. med. M. Cavallaro	Prof. Dr. med. M. Vogt (Vize)
Prof. Dr. med. A. Cavallaro (Vize)	
Zusätzliche Mitglieder	Dr. phil. Dr. med. M. E. Cavallaro
Präsidium	
Präsident: Deutsche-ID: Besichtigung des Arzneimittels	



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Swissmedic, Schweizerisches
Heilmittelinstitut

Swissmedic erteilt Zulassung für den ersten Covid-19-Impfstoff in der Schweiz

Bern, 19.12.2020 - Impfstoff von Pfizer/BioNTech nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken in der rollenden Begutachtung zugelassen Swissmedic hat den Impfstoff von Pfizer/BioNTech zugelassen. Gemäss den vom Schweizerischen Heilmittelinstitut ausgewerteten Daten liegt der Impfschutz sieben Tage nach der zweiten Impfung bei über 90 Prozent. Es handelt sich um die weltweit erste Zulassung in einem ordentlichen Verfahren.

Zwei Monate nach Gesuchseingang hat das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic, gestützt auf eine sorgfältige Prüfung der laufend eingereichten Unterlagen, die Zulassung für den Corona-Impfstoff Comirnaty® (BNT162b2) erteilt. Die bis jetzt vorliegenden Daten zeigten in allen untersuchten Altersgruppen eine vergleichbare, hohe Wirksamkeit und erfüllten die Anforderungen an die Sicherheit.

«Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten ist gerade im Hinblick auf eine Zulassung von Impfstoffen eine notwendige Voraussetzung», sagt Swissmedic Direktor Raimund Bruhin. «Dank des rollenden Verfahrens und unseren flexibel aufgestellten Teams konnten wir dennoch auch rasch entscheiden und dabei den drei wichtigsten Anforderungen Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität vollumfänglich Rechnung tragen». Angesichts der Folgen der Pandemie stelle die rasche Zulassung einen Meilenstein für die öffentliche Gesundheit dar.

Rascher und hoher Impfschutz

Personen ab 16 Jahren können gegen das neuartige Coronavirus (SARS-CoV-2) geimpft werden, unter Beachtung der offiziellen Impfeempfehlungen des Bundes. Für einen optimalen Impfschutz werden zwei intramuskulär verabreichte Impfungen im Abstand von mindestens 21 Tagen empfohlen. Gemäss den von Swissmedic ausgewerteten Studiendaten liegt der Impfschutz sieben Tage nach der zweiten Verabreichung bei Erwachsenen über 90 Prozent.