



2. JUNI - 5. JUNI 2021
INFOS & ANMELDUNG UNTER

www.medizinische-fortbildungstage.org

Symposium der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Live-Webinar

Zeit: 02.06.2021, 15:00 – 17:30 Uhr

15:00 – 16:00 Uhr COVID-19: Was wissen wir zur medikamentösen Therapie und zu den
Impfstoffen gegen SARS CoV-2
Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Erklärung zu Interessenkonflikten

- *Aufwandsentschädigung*: A.I.D. (BÄK/ KBV);
wissenschaftlicher Beirat: ÄZQ, ZI KBV, Central KV
- ***Finanzielle Interessenkonflikte***
 - *Honorare*: keine
 - *Drittmittel*: keine *ad personam*
 - *sonstige Unterstützung*: nein
 - *Aktien, Patente, Geschäftsanteile*: keine
 - *Autorschaft* (z.B. „Ghostwriter“): nein
- ***Intellektuelle Interessenkonflikte***: Vorstandsvorsitz AkdÄ
Mitherausgeber „DER ARZNEIMITTELBRIEF“;
Mitglied der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion Dtsch. Ärztebl.
Arzneiverordnungs-Report: ab 2017 Mitherausgeber
Vertreter des CPME (Europäische Ärzteschaft) im Management Board der EMA
„Chair of the working group on pharmaceuticals“ des CPME
Mitglied in verschiedenen Editorial Boards von Fachzeitschriften
Mitglied von MEZIS

Agenda

- **„Wie alles begann“: Anfrage BMG vom 16. März 2020**
- **„Repurposed Drugs“: Remdesivir/Dexamethason/Tocilizumab et al.**
- **Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper**
- **systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien**
- **„Management of severe covid-19: progress and promise“**
- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (24. April 2021):
 - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S
 - Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
- Was befindet sich in der „Pipeline“?
- (einige) Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie
- Resümee

Minister Jens Spahn benötigt bis Montag Abend eine aktuelle Einschätzung der Therapieoptionen bei Coronapneumonie. Insbesondere auch zur Einschätzung von Remdesivir, Chloroquin, Kaletra, Favipiravir, sowie zur Indikationsstellung, Patienten, Beginn der Therapie usf. Studiendaten sind rar, daher ist Erfahrung und Empirie gefragt. Siehe unten Einschätzung aus Ministerium UK.

Sehr geehrte Mitglieder,

das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat sich mit einer dringenden Anfrage an die AkdÄ gewendet. Daher möchten wir Sie freundlich um Ihre kurzfristige Rückmeldung bzgl. der medikamentösen Therapieoptionen bei Covid-19-Patienten bitten. Gerne können Sie Ihre Einschätzung in Stichworten in die Tabelle unten eintragen (Literatur in der Anlage).

Wirkstoff	Indikationsstellung	Patientenpopulation	Beginn der Therapie	Ggf. Kommentar
Remdesivir				
Chloroquin				
Kaletra [®] (Lopinavir und Ritonavir)				
Favipiravir				

Bei einer COVID-19-Therapie mit Arzneimitteln handelt es sich daher um einen individuellen Heilversuch ohne klinische Wirksamkeitsnachweise. Der Einsatz sollte vorrangig bei schweren Verlaufsformen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erwogen werden. Es muss daher vor antiviraler Therapie als individueller Heilversuch eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Aufgrund von Erfahrungen für andere antivirale Therapeutika kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie frühzeitig angewendet werden.

Bei den zentral beschafften Arzneimitteln handelt es sich um solche, die nach der derzeitigen Einschätzung von Experten eine Option zur Therapie von COVID-19 darstellen. Das Arzneimittel Kaletra® und chloroquinhaltiger Arzneimittel sind in Deutschland, die Arzneimittel Avigan® und Foipan® in Japan in anderen Indikationen zugelassen, ihr Sicherheitsprofil ist entsprechend bekannt.



AkdÄ Stellungnahme zu COVID-19 und Arzneimitteln (23.03.2020)

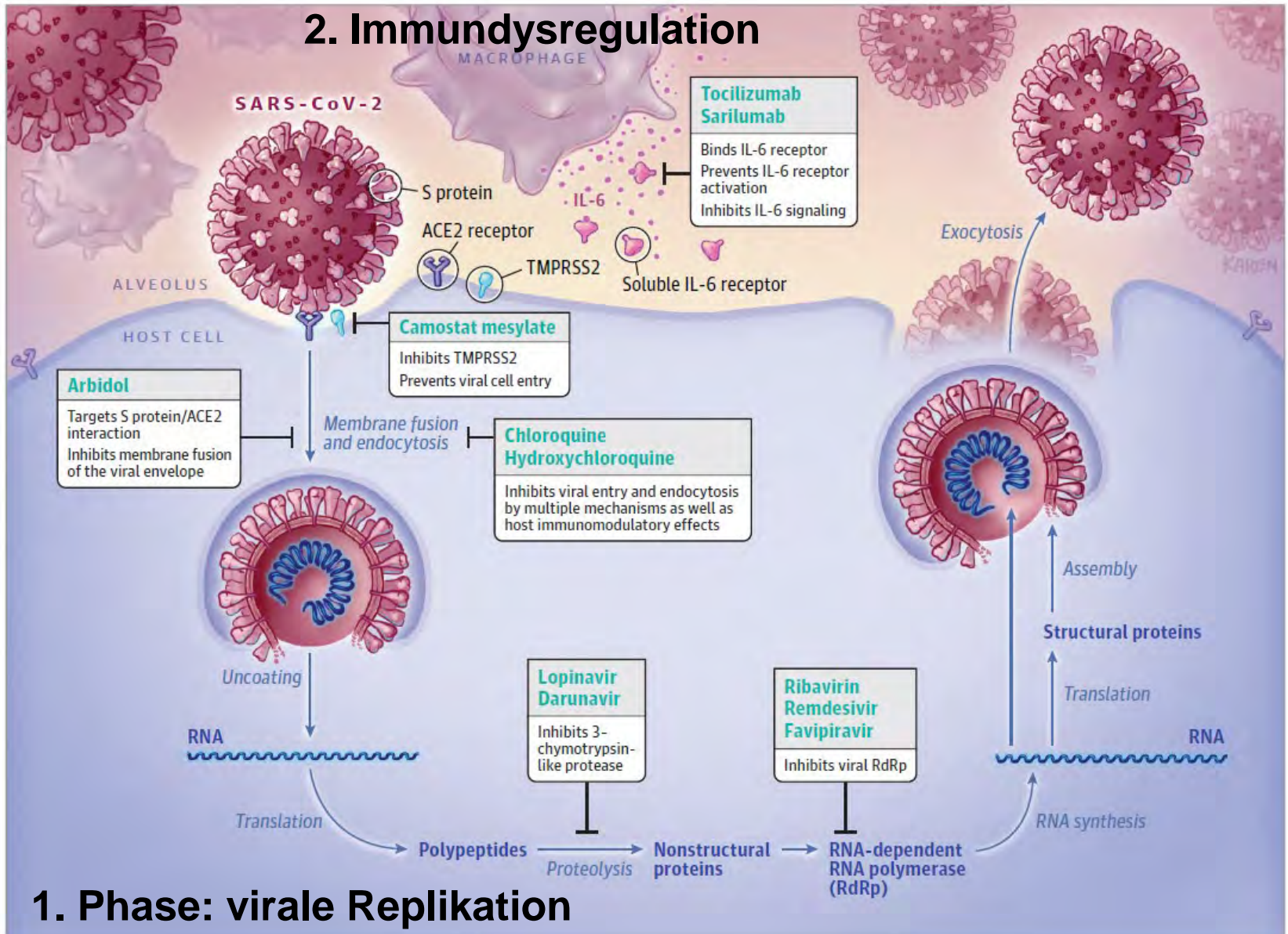
Alte und neue Wirkstoffe als Behandlungs-Optionen für COVID-19

„Das Fazit dieses Kommentars sei ausnahmsweise vorausgeschickt, nicht zuletzt, um die täglichen Sensationsmeldungen vor allem in den allgemeinen Medien zu relativieren bzw. zu konterkarieren“.

„Es gibt derzeit keine Daten, die die Aufnahme irgendeiner Arzneimittel-Option in klinische Algorithmen außerhalb von Studien, wie sie aus einigen Ländern berichtet werden, rechtfertigen würden“.

„Repurposed Drugs“ gegen SARS-CoV-2

2. Immundysregulation



Where are we with drug treatments for covid-19?

A year since the pandemic began, just a handful of lifesaving drugs have emerged as approved covid-19 treatments. **Chris Baraniuk** looks at the ongoing major trials

Chris Baraniuk

| Selected covid-19 treatment trials under way

Name of trial	Participants to date	Location(s)	Examples of drugs evaluated
Recovery	40 000	UK; now expanding internationally	Dexamethasone, tocilizumab, azithromycin, convalescent plasma
Solidarity	12 000	30+ countries across all six WHO regions	Remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir
Activ-3	10 000	Mainly US	Remdesivir, Vir antibody treatments
Remap-Cap	6700	19 countries including US, UK, Ireland, Spain, France, and Germany	Hydrocortisone, lopinavir-ritonavir, aspirin, vitamin C
Principle	4600	UK	Budesonide, colchicine
Anticov	2000-3000 expected	13 African countries	Amodiaquine, colchicine, ivermectin, nitazoxanide
Protect	12 000 expected	UK	TBA (looking at prophylaxis in care homes)

Cite this as: *BMJ* 2021;373:n1109

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1109>

Published: 07 May 2021

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

Stand 17.05.2021

Stefan Kluge, Uwe Janssens, Tobias Welte, Steffen Weber-Carstens, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Petra Gastmeier, Florian Langer, Martin Wepler, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klaus F. Rabe, Florian Hoffmann, Bernd W. Böttiger, Julia Weinmann-Menke, Alexander Kersten, Peter Berlit, Marcin Krawczyk, Wiebke Nehls, Reiner Haase, Monika Nothacker, Gernot Marx, Christian Karagiannidis

Schwerpunkte der Aktualisierung - was ist neu?

Für diese Version der Leitlinie (Mai 2021) wurden zu den Themen medikamentöse Therapie (Tocilizumab, monoklonale Antikörper) und zur palliativen Behandlung systematische **Recherchen durchgeführt**. Empfehlungen/Statements dazu wurden abgestimmt. Die einzelnen Hintergrundtexte wurden aktualisiert.

EMPFEHLUNG 18 (EK, bestätigt 05/2021):

Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige **medikamentöse Thromboembolieprophylaxe** mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung

8.2.1 Kortikosteroide

Empfehlung 20

Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021

Empfehlungsgrad:

A ↑↑

Bei Patienten mit schwerer (SpO₂ < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit **Dexamethason** erfolgen.

Qualität der Evidenz:

28 Tage Letalität:


moderat ⊕⊕⊕⊖

Unerwünschte Ereignisse:

niedrig ⊕⊕⊖⊖

Literatur:

Horby P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020.
doi:10.1056/NEJMoa2021436

Empfehlung 21	Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 05/2021
Empfehlungsgrad: 	Tocilizumab kann bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden. Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 28d Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Literatur:</u> Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. . Et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433

9 RCT's mit insgesamt 6481 Patienten

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 22, 2021

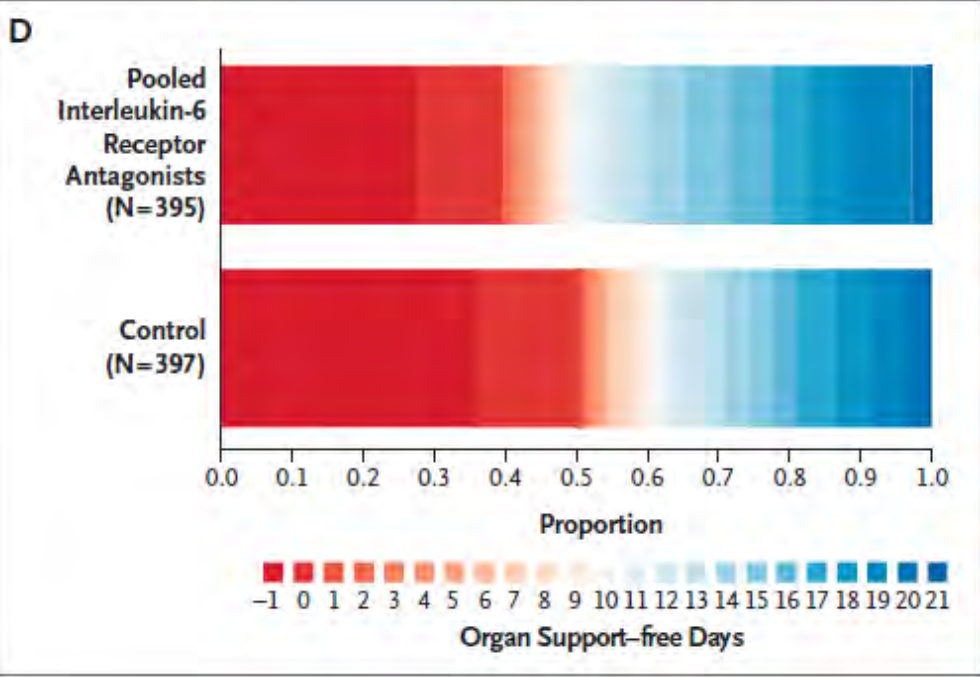
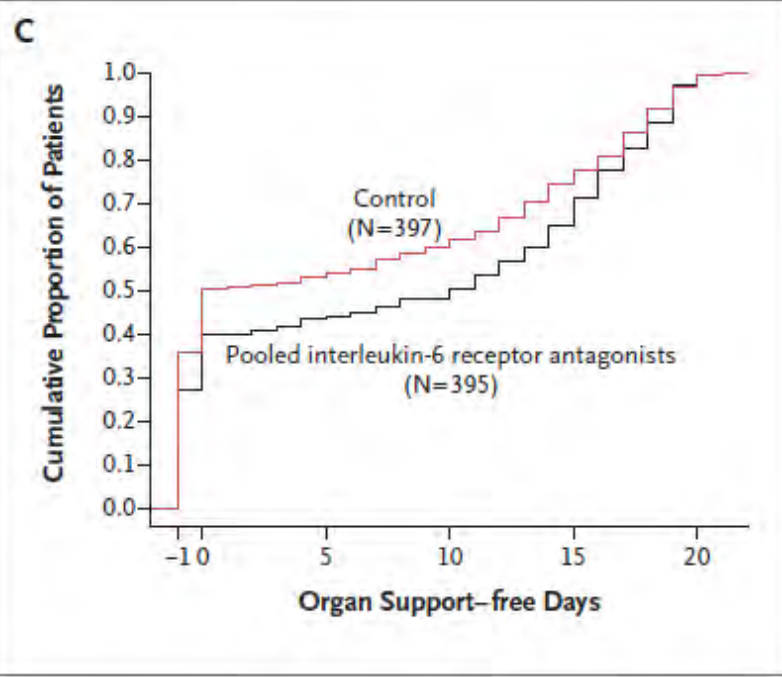
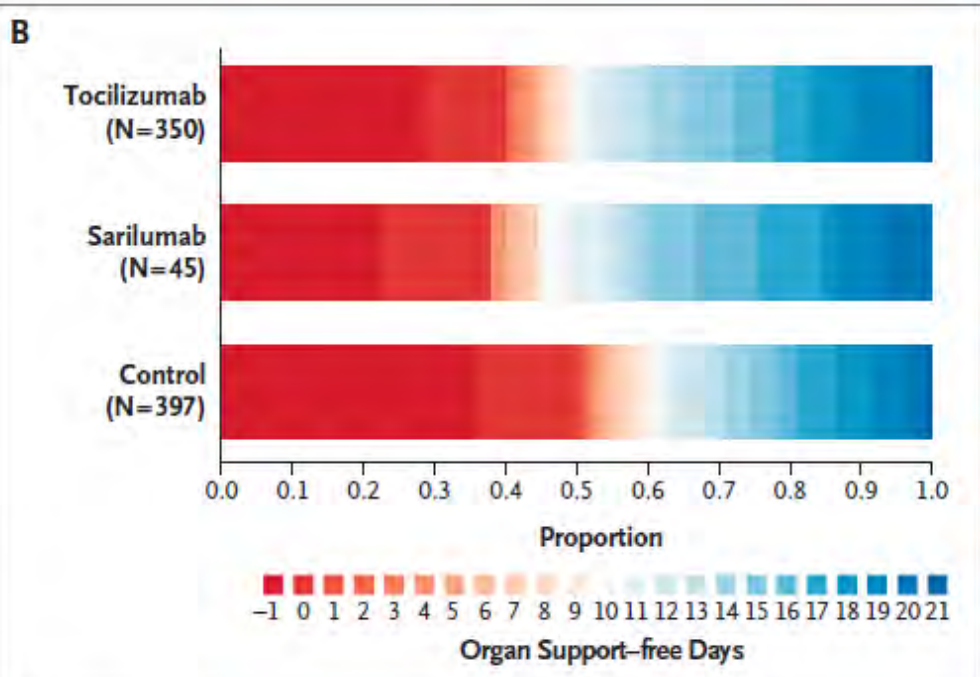
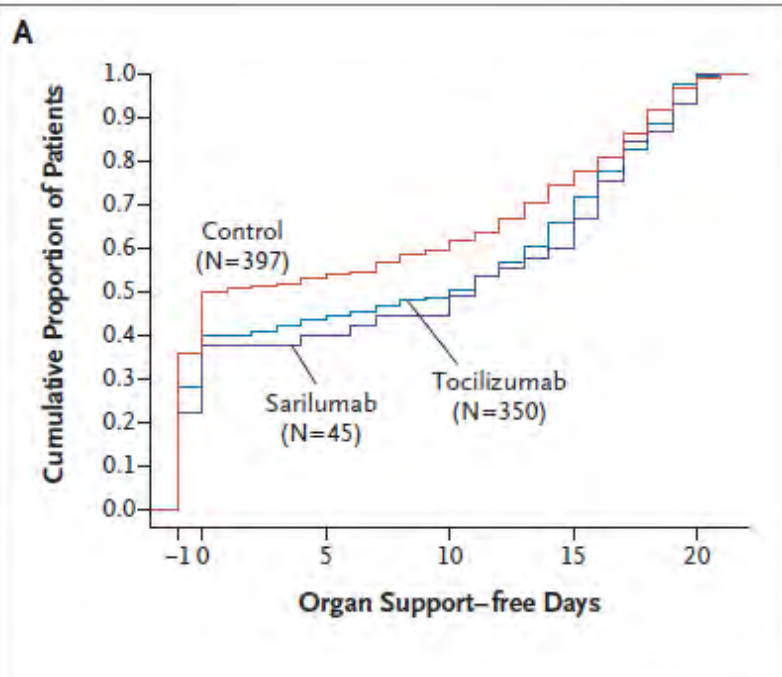
VOL. 384 NO. 16

Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients
with Covid-19

The REMAP-CAP Investigators*

CONCLUSIONS

In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in ICUs, treatment with the interleukin-6 receptor antagonists tocilizumab and sarilumab improved outcomes, including survival. (REMAP-CAP ClinicalTrials.gov number, NCT02735707.)



Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

RECOVERY Collaborative Group*

Added value of this study

The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial is the largest randomised trial of the effect of tocilizumab in hospitalised patients with COVID-19. We found that in 4116 COVID-19 patients with hypoxia and a raised C-reactive protein, tocilizumab reduced 28-day mortality, increased the probability of discharge within 28 days, and, among patients who were not receiving invasive mechanical ventilation at randomisation, reduced the probability of progression to the composite outcome of invasive mechanical ventilation or death. The benefits were in addition to corticosteroids and consistent in all subgroups, regardless of the amount of respiratory support.

Interpretation In hospitalised COVID-19 patients with hypoxia and systemic inflammation, tocilizumab improved survival and other clinical outcomes. These benefits were seen regardless of the amount of respiratory support and were additional to the benefits of systemic corticosteroids.



Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup

Eric J. Rubin, M.D., Ph.D., Dan L. Longo, M.D., and Lindsey R. Baden, M.D.

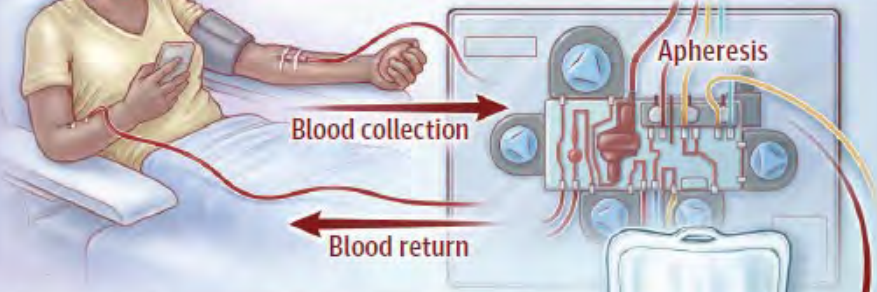
These points raise thorny issues. Is the value of interleukin-6 inhibition dependent on the timing of treatment, being beneficial only if proximate to an acute late inflammatory decompensation event? We rely on clinical trials to either endorse or reject possible interventions. But what if the results of trials change as the underlying therapies improve, a particular problem with platform trials, which always need to include contemporaneous controls? For now, we are left with evidence of benefit from interleukin-6 inhibitors, at least under some circumstances, but how to best use them remains unclear.

Convalescent plasma and COVID-19

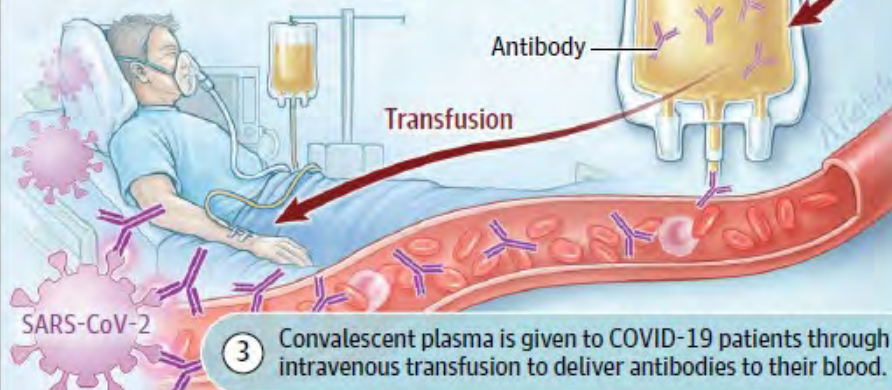
The blood of recovered COVID-19 patients contains proteins called antibodies developed by the immune system to fight the SARS-CoV-2 virus. Antibodies are found in the blood plasma, which can be collected and used to treat other COVID-19 patients with a **convalescent plasma** transfusion that is safe and has few side effects.

How does convalescent plasma therapy work?

- 1 Blood is collected and run through a machine to separate antibody-containing plasma in a process called apheresis.



Convalescent plasma is collected and the rest of the blood is returned to the donor's body. 2



- 3 Convalescent plasma is given to COVID-19 patients through intravenous transfusion to deliver antibodies to their blood.

Who can become a convalescent plasma donor?

People who tested positive for COVID-19 and have been symptom free for 14 days.
People never confirmed to have had COVID-19 but who have recovered from COVID-19 symptoms and also tested positive for SARS-CoV-2 antibodies.

All donors must meet all other standard blood donation criteria.

Potential Benefits of Convalescent Plasma

Convalescent plasma has been used to treat other infections and may be beneficial for COVID-19. Researchers hope that convalescent plasma can be given to patients with severe COVID-19 to boost their ability to fight the virus. Studies are underway to evaluate use of convalescent plasma as treatment for patients with severe COVID-19 and to prevent infection (prophylaxis) in certain high-risk patients exposed to COVID-19. Convalescent plasma might provide immunity by giving patients neutralizing antibodies for SARS-CoV-2. Although there is a lot that is unknown, convalescent plasma may work best for patients earlier in the disease course. Currently, convalescent plasma is being given to small numbers of hospitalized patients with severe or life-threatening COVID-19 illness. Several case reports suggest treatment is helpful, but larger studies are still needed.

Potential Risks of Convalescent Plasma

Plasma transfusions are safe and well tolerated by most patients. Side effects of convalescent plasma are similar to those of regular plasma transfusions. The most common side effect is a mild allergic reaction. Rare but serious side effects include problems with the heart or lungs, or infection. As with all blood products, convalescent plasma is thoroughly tested before use. All donated blood is screened for blood type compatibility as well as infections like hepatitis B and C, HIV, and many other less common infections. SARS-CoV-2 is not spread by blood, and there is no risk of transmission from recovered donors.

8.2.4 Monoklonale Antikörper: Bamlanivimab

Empfehlung 23	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021
Empfehlungsgrad: B ↓	Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab sollte bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) im stationären Bereich nicht eingesetzt werden.

EMPFEHLUNG 24 (EK, neu erstellt 05/2021):

Bei früh SARS-CoV-2-infizierten hospitalisierten Patienten ohne respiratorische COVID-19 Symptome (< 72h nach erster positiver PCR und/oder < 7 Tage seit Symptombeginn), mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf, kann eine Therapie mit SARS-CoV-2 spezifischen monoklonalen Antikörpern erfolgen. ↔

Die DGKJ stimmt dafür, keine Empfehlung zur Gabe von monoklonalen Antikörpern auszusprechen, da es für den Nutzen in der Gruppe der „früh SARS-CoV-2-infizierten hospitalisierten Patienten ohne respiratorische COVID-19 Symptome (<72h nach erster positiver PCR und/oder <7 Tage seit Symptombeginn) mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf“ keine überzeugenden Daten gibt und der Schaden durch mAK nach der bisherigen Datenlage als unsicher eingeschätzt wird (s. Evidenzanalyse).

8.2.3 Remdesivir

Empfehlung 22	Evidenzbasiertes Statement, bestätigt 05/2021	
	Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Sauerstoffbedarf, kann <u>weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit Remdesivir</u> abgegeben werden.	

8.2.6 Rekonvaleszentenplasma

Empfehlung 25	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021	
Empfehlungsgrad: A ↓↓	<u>Rekonvaleszentenplasma</u> soll bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 <u>nicht eingesetzt werden</u> . Zu spezifischen Subgruppen lässt sich auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Empfehlung ableiten.	

8.2.7 Azithromycin

Empfehlung 26	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021	
Empfehlungsgrad: A ↓↓	<u>Azithromycin</u> soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur antiviralen COVID-19 Therapie <u>nicht verabreicht werden</u> .	

8.2.8 Ivermectin

Empfehlung 27	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021
Empfehlungsgrad: A↓↓	Ivermectin soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung <u>nicht verabreicht werden.</u>

Empfehlung 28	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓↓	Vitamin D₃ soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung <u>nicht verabreicht werden.</u>

keine Gabe bei hospitalisierten COVID-10 Patienten empfohlen:

Interferon β -1 a/b

Anakinra

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Lopinavir/Ritonavir



RAPID RECOMMENDATIONS

A living WHO guideline on drugs for covid-19

ABSTRACT

CLINICAL QUESTION

What is the role of drug interventions in the treatment of patients with covid-19?

NEW RECOMMENDATION

Increased attention on ivermectin as a potential treatment for covid-19 triggered this recommendation. The panel made a recommendation against ivermectin in patients with covid-19 regardless of disease severity, except in the context of a clinical trial.

PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

**WHO covid-19 database
literature up to 1. March 2021**

Where are we with drug treatments for covid-19?

A year since the pandemic began, just a handful of lifesaving drugs have emerged as approved covid-19 treatments. **Chris Baraniuk** looks at the ongoing major trials

Chris Baraniuk

| Selected covid-19 treatment trials under way

Name of trial	Participants to date	Location(s)	Examples of drugs evaluated
Recovery	40 000	UK; now expanding internationally	Dexamethasone, tocilizumab, azithromycin, convalescent plasma
Solidarity	12 000	30+ countries across all six WHO regions	Remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir
Activ-3	10 000	Mainly US	Remdesivir, Vir antibody treatments
Remap-Cap	6700	19 countries including US, UK, Ireland, Spain, France, and Germany	Hydrocortisone, lopinavir-ritonavir, aspirin, vitamin C
Principle	4600	UK	Budesonide, colchicine
Anticov	2000-3000 expected	13 African countries	Amodiaquine, colchicine, ivermectin, nitazoxanide
Protect	12 000 expected	UK	TBA (looking at prophylaxis in care homes)

Cite this as: *BMJ* 2021;373:n1109

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1109>

Published: 07 May 2021

Management of severe covid-19: progress and promise

We have learnt so much but there is lots more to learn

Cheryl K Lee,¹ Jeffrey A Linder,² Khalilah L Gates³

Glucocorticoids are the only medication known to decrease mortality in patients admitted to hospital with covid-19. The Recovery study found that dexamethasone 6 mg daily for 10 days (or until discharge if earlier) decreased mortality in patients with hypoxaemia, especially those requiring mechanical ventilation.¹¹ There was no difference in mortality—and a suggestion of increased mortality—in patients without hypoxaemia. Subsequent meta-analyses confirmed glucocorticoids' benefits in critically ill patients.^{12 13}

Budesonid-Inhalation bei mildem Verlauf von COVID-19: derzeit zu viele offene Fragen

Zusammenfassung: Eine sehr kleine, kontrollierte, randomisierte und unverblindete Phase-II-Studie an 146 Teilnehmern hat Hinweise ergeben, dass eine Inhalationsbehandlung mit Budesonid-Pulver über wenige Tage bei Patienten mit leichten COVID-19-Symptomen (Husten, Fieber und/oder Anosmie) den Verlauf mildern und den Bedarf an Notfallmaßnahmen reduzieren kann (1). Diese Ergebnisse sind bisher nicht durch größere Studien bestätigt, haben aber bereits inadäquat große Resonanz gefunden, auch in der Laienpresse. Sollte sich die Wirksamkeit von Budesonid tatsächlich bestätigen, wäre diese einfache Behandlung als Fortschritt bei COVID-19 zu sehen. Wegen vieler ungeklärter Fragen raten wir derzeit von einer „off-label“-Anwendung ab.



Agenda

- Präludium: Anfrage BMG vom 16. März 2020
 - „Repurposed Drugs“: Remdesivir, Dexamethason, Tocilizumab et al.
 - Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper
 - systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien
 - „Management of severe covid-19: progress and promise“
- **in Deutschland zugelassene Impfstoffe (24. April 2021):**
 - **BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);**
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S
 - **Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität**
- **Was befindet sich in der „Pipeline“?**
- **(einige) Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie**
- **Resümee**

The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse

Penny M. Heaton, M.D.

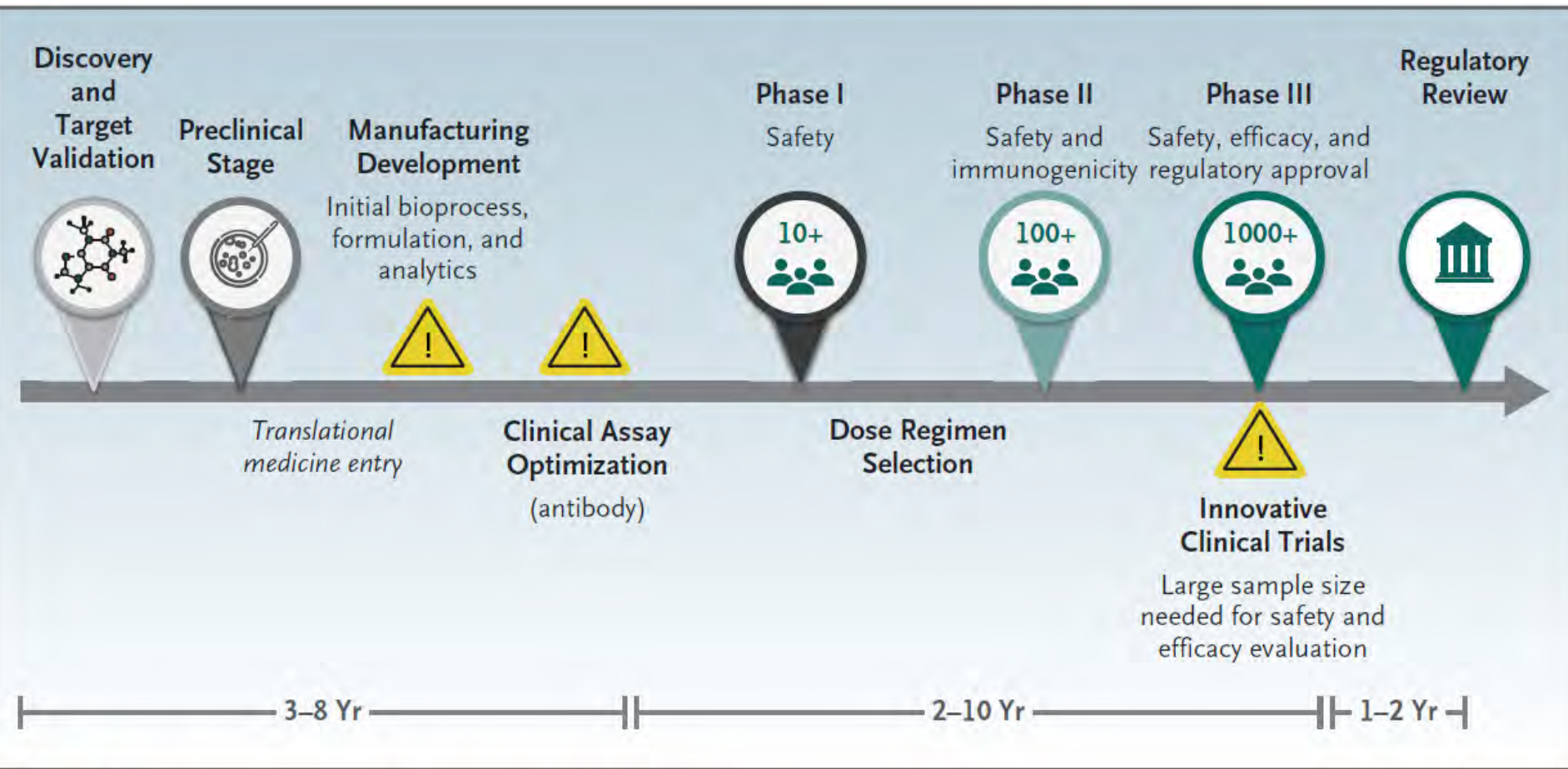
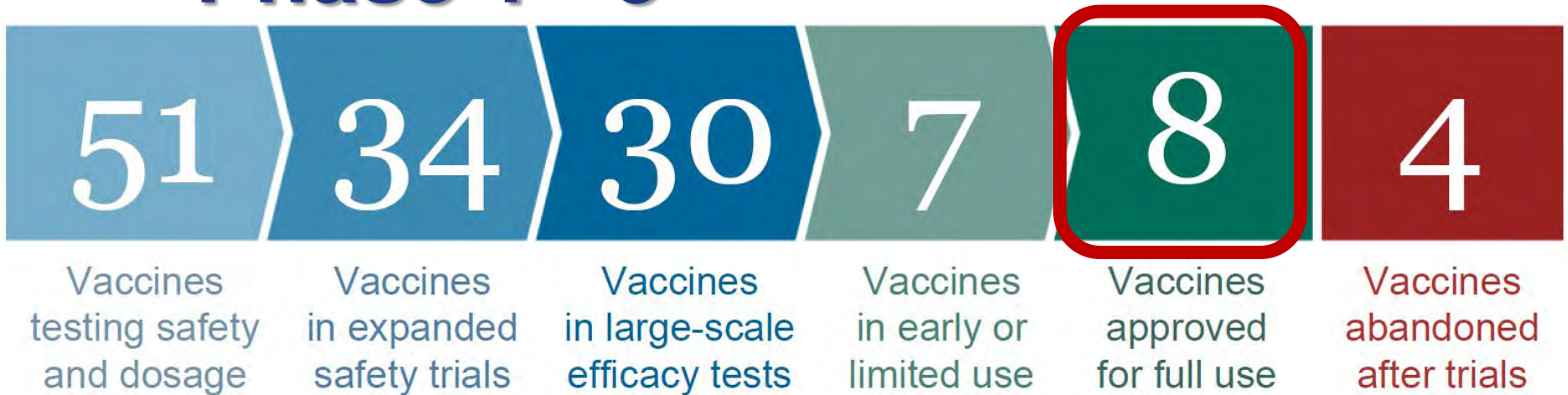


Figure 1. Traditional Vaccine Development Pathway.

Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#) and [Sui-Lee Wee](#) Updated June 1, 2021

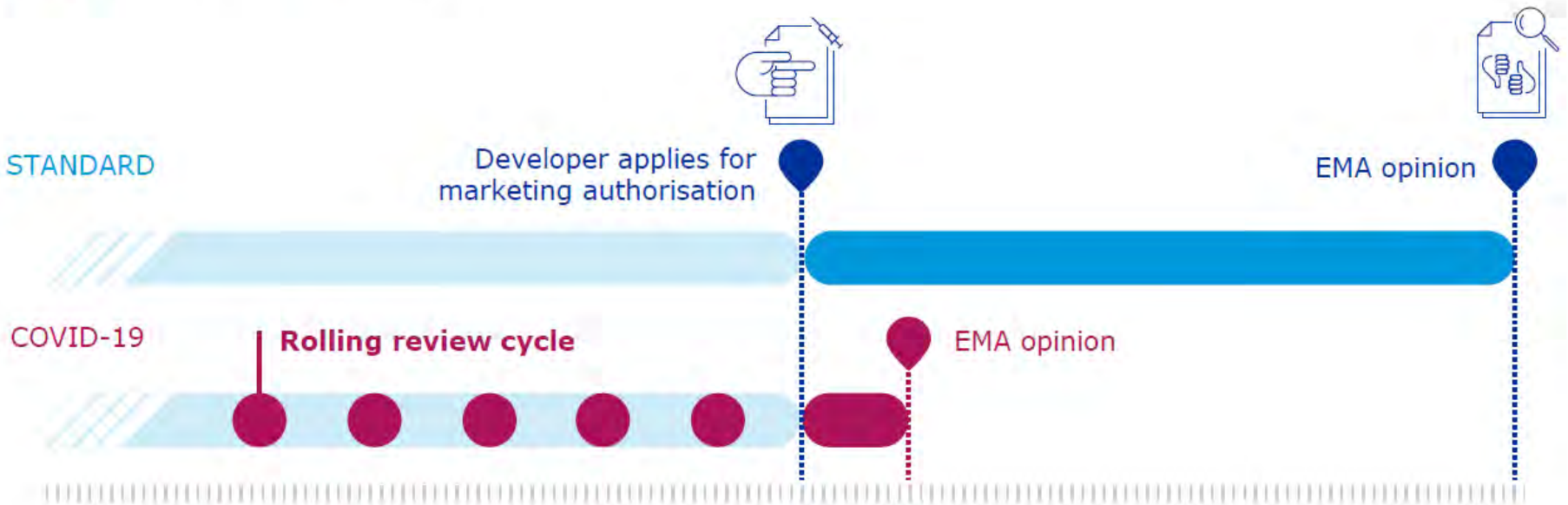
Phase 1 - 3



Vaccines typically require years of research and testing before reaching the clinic, but in 2020, scientists embarked on a race to produce safe and effective coronavirus vaccines in record time. Researchers are currently testing **92 vaccines** in clinical trials on humans, and 30 have reached the final stages of testing. At least 77 preclinical vaccines are under active investigation in animals.

Rolling review

- Research & development
- Standard EMA evaluation
- EMA evaluation with rolling review



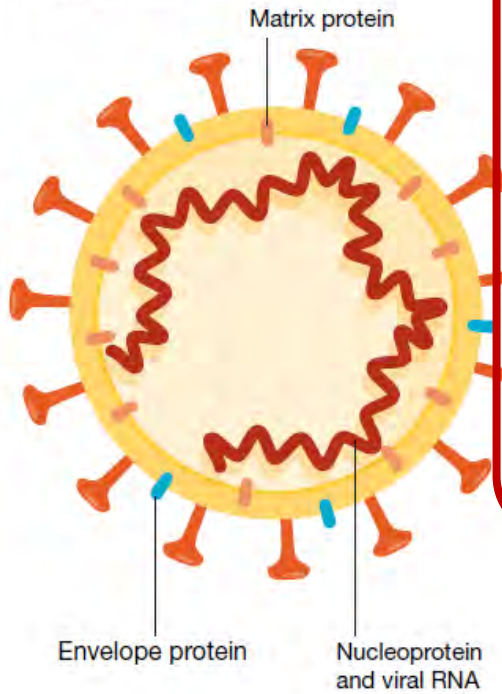
Conditional Marketing Authorisation

WHY CONDITIONAL APPROVAL IS THE MOST APPROPRIATE TOOL IN THE EU?

- **Formal approval** of a medicine across the EU: **all member states benefit** from the joint scientific assessment and approval
- It has **all safeguards and controls** in place to ensure high level of protection to citizens during a mass vaccination campaign:
 - A robust **monitoring plan** for managing **safety**
 - Clear **legal framework** for evaluation of **emerging efficacy data**
 - **Manufacturing** controls including **batch controls** for vaccines
 - Full **prescribing information** and **package leaflet** with defined conditions for storage and use of the vaccine
 - A **plan** for **use** of the vaccine **in children**
 - **Additional studies or other data** ('conditions') that the company is **legally obliged** to provide with defined **timelines**



a SARS-CoV-2



b RBD of the spike protein



c Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



d Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



e Recombinant spike-protein-based vaccines



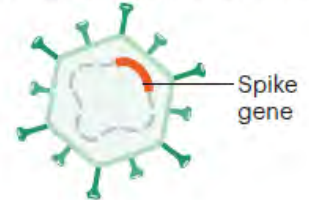
f Recombinant RBD-based vaccines



g VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



h Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



i Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



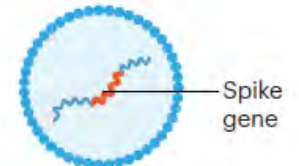
j Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



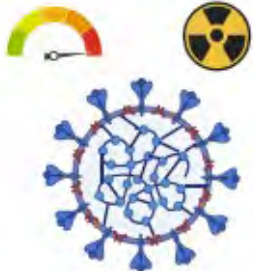
k DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



l RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs

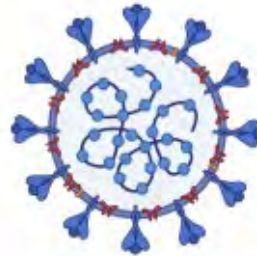


a) **Inactivated**



Examples: Sinovac, Sinopharm
Total Developers: 15

b) **Live-Attenuated**



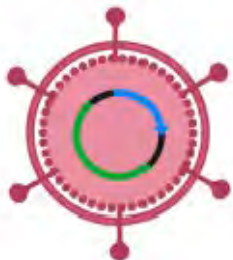
Examples: Codagenix, Ankara
Total Developers: 5

c) **Subunit**



Examples: Novavax, Vaxine
Total Developers: 74

d) **Viral Vector**



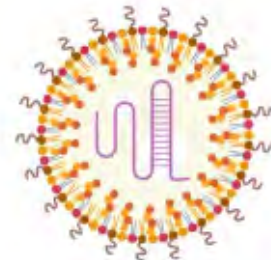
Examples: Oxford, CanSino
Total Developers: 47

e) **DNA**



Examples: Inovio, Zydus Cadila
Total Developers: 18

f) **mRNA**

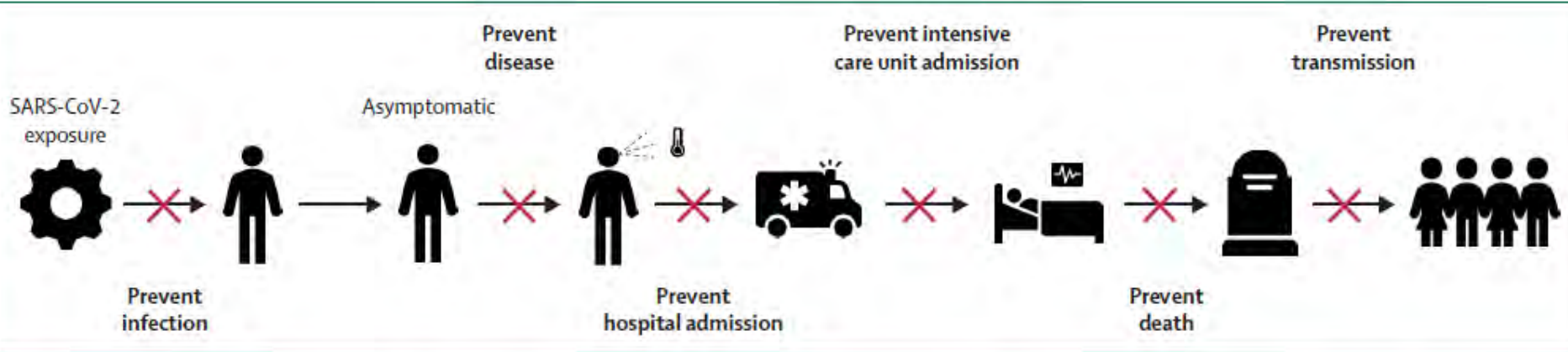


Examples: Moderna, BioNTech
Total Developers: 30



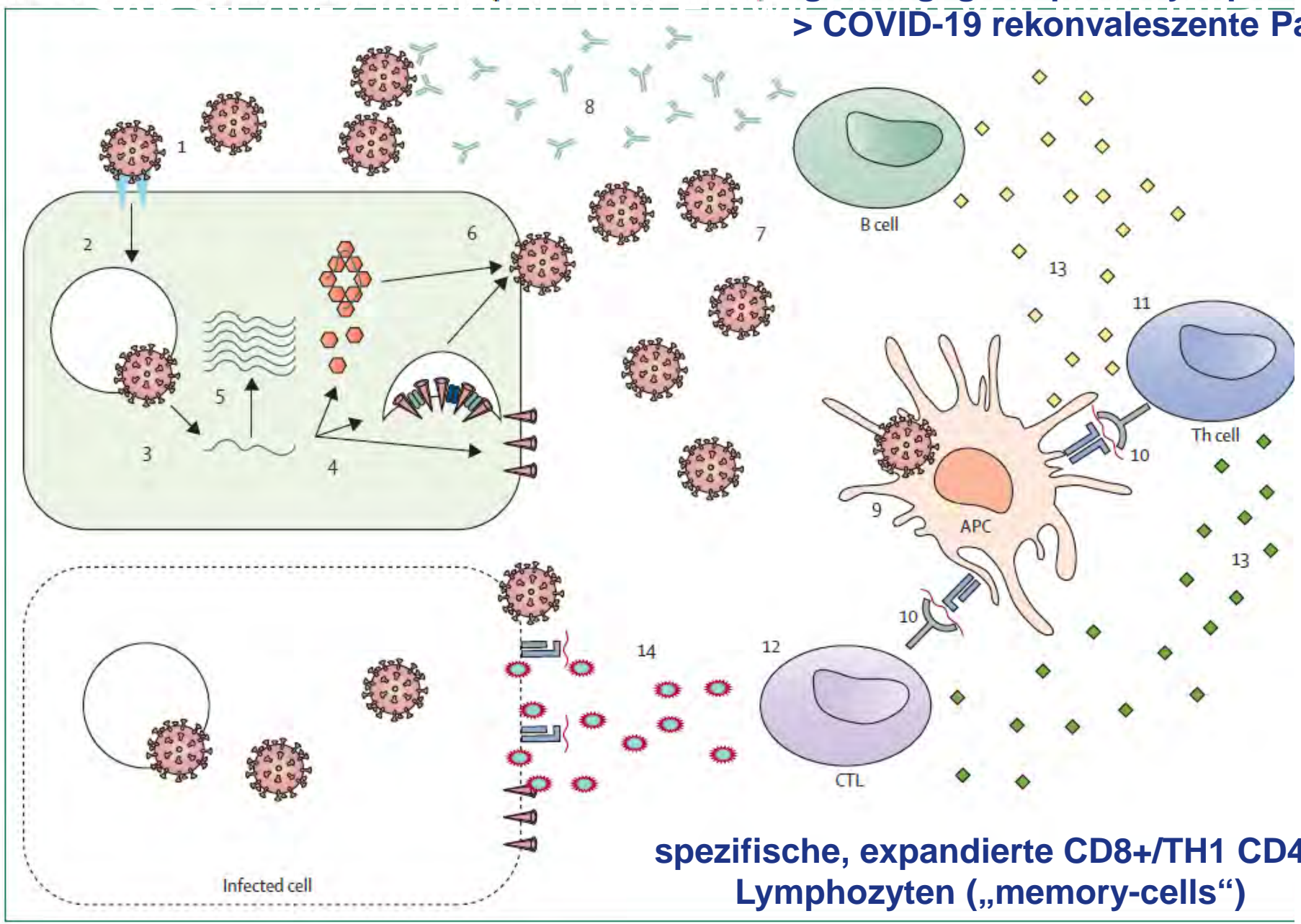
What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2

Susanne H Hodgson, Kushal Mansatta, Garry Mallett, Victoria Harris, Katherine RW Emary, Andrew J Pollard



SARS-CoV-2 infection and the development of immunity

IgG-Ak gegen Spike-Glykoprotein
> COVID-19 rekonvaleszente Pat.



spezifische, expandierte CD8+/TH1 CD4+
Lymphozyten („memory-cells“)

Die drei ersten in der EU zugelassenen
Impfstoffe gegen COVID 19 -
Eine Zusammenfassung aus
DER ARZNEIMITTELBRIEF

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

COVID-19 · Sonderausgabe

Wirksamkeit: Der erste primäre Wirksamkeitsendpunkt war die *Wirksamkeit* von BNT162b2 gegen eine bestätigte Erkrankung nach SARS-CoV-2-Infektion (COVID-19), die wenigstens 7 Tage nach der 2. Impfung begonnen hatte. Der zweite primäre Endpunkt war die Wirksamkeit der Impfung bei Probanden mit oder ohne Hinweis für eine vorausgegangene Infektion mit SARS-CoV-2. Die Bestätigung von COVID-19 basierte auf den Kriterien der FDA mit Nachweis von mindestens einem der folgenden Symptome: Fieber sowie neu aufgetretene oder Zunahme folgender Symptome: Husten, Atemnot, Muskelschmerzen, neu aufgetretener Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns, Diarrhö oder Erbrechen, Halsschmerzen. Bei einem oder mehreren dieser Symptome musste gleichzeitig (oder 4 Tage zuvor bzw. 4 Tage danach) in einer Probe aus dem Atemwegstrakt mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) SARS-CoV-2 nachgewiesen worden sein.

COVID-19 bei **8 Personen** nach Impfung innerhalb von wenigstens 7 Tagen nach der 2. Impfung und bei **162 Personen** nach Placebo (**95%**; 36.523)

Zum Vergleich: **Moderna:** 14 Tage nach 2. Impfung **11** vs. **185** (**94,1%**; 28.207)

COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room

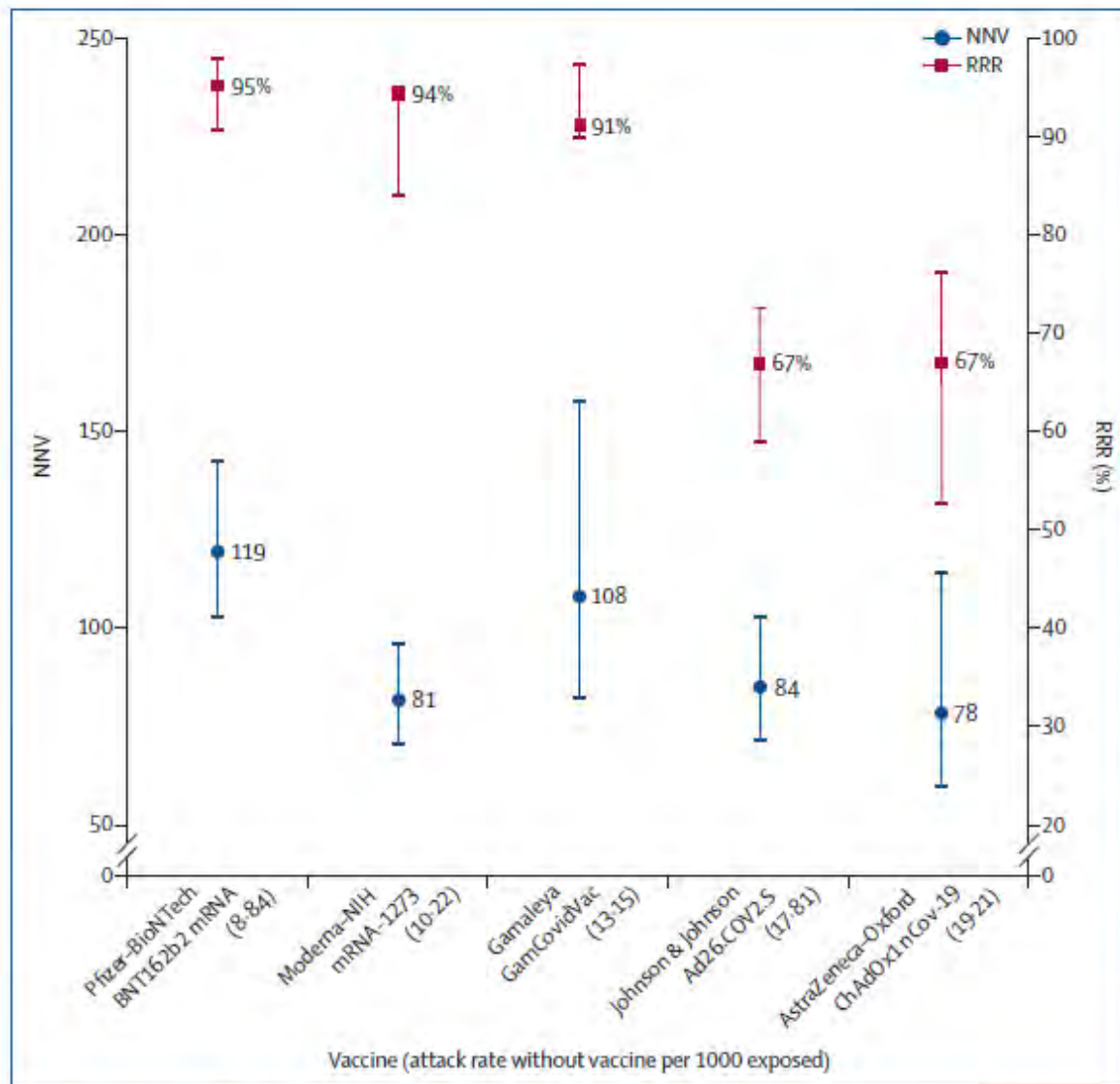


Figure: RRR and NNV with 95% CI ranked by attack rate in the unvaccinated (placebo) group for five COVID-19 vaccines

Impfstoff	BNT162b2/Tozinameran (Comirnaty®) BioNTech ¹			mRNA-1273 Moderna ²		
	Kohorten	16-55 Jahre	> 55 Jahre	Plazebo	18-65 Jahre	≥ 65 Jahre
Lokale UAE	1./2. Dosis	1./2. Dosis	Plazebo (Range)	1./2. Dosis	1./2. Dosis	Plazebo (Range)
n	2.238/2.045 ³	1.802/1.660 ³	4.090/3.749	11.406/10.985	3.762/3.692	15.155/1.456
Alle	k.A.	k.A.	k.A.	87,4%/90,3%	74,6%/83,8%	18,8%-19,8%
Grad 3/4	1,5%/2,0%	0,5%/1,2%	0,1%-0,4%	4,0%/7,3%	2,0%/5,9%	0,5%
Rötung	4,5%/5,9%	4,7%/7,2%	0,7%-1,1%	3,0%/8,9%	2,3%/7,5%	0,4%
Schwellung	5,8%/6,3%	6,5%/7,5%	0,2%-1,2%	6,7%/12,6%	4,4%/10,8%	0,3%
Schmerzen	83,1%/77,8%	71,1%/66,1%	7,7%-14%	86,9%/89,9%	74,0%/83,2%	17,0%-17,5%
Lymphknotenschwellung	k.A.	k.A.	k.A.	11,6%/16,2%	6,1%/8,5%	3,9%-4,8%
Systemische UAE	1./2. Dosis	1./2. Dosis	Plazebo (Range)	1./2. Dosis	1./2. Dosis	Plazebo (Range)
n	2.238/2.045 ³	1.802/1.660 ³	4.090/3.794	11.406/10.985	3.762/3.692	15.155/1.456
Alle	k.A.	k.A.	k.A.	57,0%/81,9%	48,3%/71,9%	36,5%-42,2%
Grad 3/4	3,7%/13,5%	0,7%/5,9%	0,6%-1,7%	3,2%/17,7%	2,2%/10,8%	1,9%-2,0%
Fieber	3,7%/15,8%	1,4%/10,9%	0,5%-1,1%	0,9%/17,4%	0,3%/10,0%	0,3%
Fatigue	47,4%/59,4%	34,1%/50,5%	16,8%-33,4%	38,4%/67,6%	33,3%/58,3%	23,4%-27,3%
Kopfschmerz	41,9%/51,7%	25,2%/39,0%	13,9%-33,7%	35,3%/62,8%	24,5%/46,2%	23,4%-26,6%
Frösteln/Schüttelfrost	14,0%/35,1%	6,3%/22,7%	3,2%-6,4%	9,2%/48,6%	5,4%/30,9%	5,6%-5,8%
Erbrechen	1,2%/1,9%	0,5%/0,7%	0,3%-1,2%	9,4%/21,4%*	5,2%/11,8%*	6,4%-7,1%*
Diarrhö	11,1%/10,4%	8,2%/8,3%	6,0%-11,7%	k.A.	k.A.	k.A.
Myalgie	21,3%/37,7%	13,9%/28,7%	5,3%-10,8%	23,7%/61,6%	19,7%/47,1%	12,4%-13,7%
Arthralgie	11,0%/21,9%	8,6%/18,9%	3,7%-6,1%	16,6%/45,5%	16,4%/35,8%	10,8%-11,8%
Verzögerte/ Unerwartete UAE	Alle Alterskohorten (n = 18.801) Plazebo (n = 18.785)			Beide Alterskohorten		
Alle ⁴	26,7%		12,2%	23,9%		21,6%
Studienabbruch wg. UAE	0,2%		0,1%	< 0,1%		< 0,1%
UAE durch den Impfstoff ⁴	20,7%		5,1%	8,2%		4,5%
Medizinische Maßnahmen erforderlich	k.A.	k.A.		0,9%		0,5%
Allergische Reaktion	k.A.	k.A.		1,5%		1,1%
Anaphylaktische Reaktion	k.A.	k.A.		< 0,1%		< 0,1%

1 = FDA Briefing BioNTech/Pfizer COVID-19 Vaccine. Vgl. Lit. 12; 2 = Vgl. Lit. 23; 3 = sog. Sicherheitskohorte, s. Text; 4 = Vgl. Lit. 8;

* = Übelkeit und Erbrechen; k.A. = keine Angaben

Beurteilung der beiden mRNA-Impfstoffe: Für beide mRNA-Impfstoffe konnte nachgewiesen werden, dass sie bei den untersuchten Personengruppen über einen Zeitraum von 2-3 Monaten symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen (COVID-19) und schwere Verläufe dieser Erkrankung verhindern können. Das gilt auch für ältere Menschen, obwohl ihre Immunantwort zellulär und humoral schwächer ist (Immunoseneszenz; 15, 27). Allerdings ist die Zahl der Personen in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre in den o.g. für die Zulassung relevanten Phase-III-Studien mit 1.559 Teilnehmer(innen) in der Studie zu BNT 162b2 bzw. 1.318 in der Studie zu mRNA-1273 deutlich kleiner als in den Altersgruppen 18 bis < 75 Jahre. Deshalb ist auch die Aussagekraft hinsichtlich Verhinderung von COVID-19 schwächer. Interessant wird sein, ob der Impfschutz gegen das SARS-CoV-2 ähnlich lange anhält, wie bei den Jüngeren, ob andere zur Impfstoffentwicklung genutzte Technologien eine ähnlich starke und anhaltende Immunität erzeugen wie die mRNA-Technologie oder ob für ältere Menschen doch eine individualisierte SARS-CoV-2-Impfstrategie erforderlich ist (28).



BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

METHODS

N ENGL J MED 384;15 NEJM.ORG APRIL 15, 2021

All persons who were newly vaccinated during the period from December 20, 2020, to February 1, 2021, were matched to unvaccinated controls in a 1:1 ratio according to demographic and clinical characteristics. Study outcomes included documented infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), symptomatic Covid-19, Covid-19–related hospitalization, severe illness, and death. We estimated vaccine effectiveness for each outcome as one minus the risk ratio, using the Kaplan–Meier estimator.

RESULTS

Each study group included 596,618 persons. Estimated vaccine effectiveness for the study outcomes at days 14 through 20 after the first dose and at 7 or more days after the second dose was as follows: for documented infection, 46% (95% confidence interval [CI], 40 to 51) and 92% (95% CI, 88 to 95); for symptomatic Covid-19, 57% (95% CI, 50 to 63) and 94% (95% CI, 87 to 98); for hospitalization, 74% (95% CI, 56 to 86) and 87% (95% CI, 55 to 100); and for severe disease, 62% (95% CI, 39 to 80) and 92% (95% CI, 75 to 100), respectively. Estimated effectiveness in preventing death from Covid-19 was 72% (95% CI, 19 to 100) for days 14 through 20 after the first dose. Estimated effectiveness in specific subpopulations assessed for documented infection and symptomatic Covid-19 was consistent across age groups, with potentially slightly lower effectiveness in persons with multiple coexisting conditions.

Der erste zugelassene adenovirale Vektorimpfstoff gegen SARS-CoV-2: ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) **Vaxzevria®**

Zusammenfassung: Die durch den ersten in der Europäischen Union zugelassenen Adenovirus-basierten Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 (zuvor AZD1222; AstraZeneca) induzierte Immunität – gemessen an der Induktion neutralisierender Antikörper und spezifischer T-Zellen – ist vergleichbar mit den beiden bereits zugelassenen mRNA-Impfstoffen, auch bei älteren Menschen. Die klinische Wirksamkeit, also der Schutz vor Erkrankung an COVID-19, liegt bei ca. 70%. Bei einem Vergleich der Wirksamkeit von ChAdOx1 nCoV-19 mit den beiden zugelassenen mRNA-Vakzinen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien mit der ChAdOx1 nCoV-19-Vakzine in 4 Einzelstudien und 3 Regionen der Welt (Großbritannien, Brasilien, Südafrika) durchgeführt wurden. Das Auftauchen stärker ansteckender Virusmutationen in diesen Ländern und das nicht sehr einheitliche Behandlungsprotokoll in den 4 Studien mit der ChAdOx1 nCoV-19-Vakzine (z.B. Dosis, Impfintervall) erlauben keine indirekten Vergleiche mit den mRNA-Impfstoffen. In das bisherige Impfprogramm von AstraZeneca wurden nur relativ wenige Probanden über 65 Jahre eingeschlossen.

Wirksamkeit von ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Insgesamt wurden in dieser Zeit 131 Fälle von COVID-19 diagnostiziert, 30 im ChAdOx1 nCoV-19-Arm (0,5%) und 101 im Kontrollarm (1,7%). Hieraus errechnet sich eine relative Wirksamkeit der Impfung von insgesamt 70,4% (95%-Konfidenzintervall: 54,8-80,6). Unter den 1.367 Geimpften, die versehentlich eine geringere Erstdosis erhalten hatten, lag die Wirksamkeit der Impfung bei 90% (3 vs. 30 COVID-19-Fälle im Kontrollarm), bei allen übrigen nur bei 62,1% (15 vs. 38 Fälle).

Impfstoff	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY
n (1. / 2.Dosis) ¹	2.580 / 1.662	2.425 / 1.526
Lokale UAE (7 Tage)		
Alle (1./2.Dosis)	71,3 / 46,8%	46,1 / 29,9%
Grad 3 oder 4 (1. / 2.Dosis)	8,1 / 4,2%	4,6 / 2,5%
Rötung	14%	8,8%
Schwellung	10%	5,8%
Schmerzen	54,2%	36,7%
Spannungsgefühl	63,7%	39,5%
Systemische UAE (7 Tage)		
Alle (1. / 2.Dosis)	70,4 / 44,6%	54,4 / 35,7%
Grad 3 oder 4 (1. / 2.Dosis)	7,4 / 2,2%	1,7 / 1,8%
Fieber > 38°C	7,9%	1,2%
Fatigue	53,1%	38,2%
Kopfschmerz	52,6%	39,0%
Frösteln/Schüttelfrost	31,9%	8,3%
Übelkeit	21,9%	13,1%
Myalgien	44,0%	21,6%
Arthralgien	26,4%	12,4%
Verzögerte/unerwartete UAE (28 Tage)		
Studienpopulation (n)	12.021	11.724
Alle UAE	37,8%	27,9%
Studienabbruch wegen UAE	k.A.	k.A.
Med. Maßnahmen erforderlich	k.A.	k.A.
Allergische Reaktion	„keine schwerwiegenden“	„keine schwerwiegenden“

Sicherheit: Die Daten in Tab. 1 stammen aus den britischen Zulassungsunterlagen (18). Sie basieren auf einer Zwischenanalyse der gepoolten Ergebnisse aus den 4 Studien COV001/002/003/005 vom 4.11.2020 mit insgesamt 23.745 Geimpften.

Der vierte in der EU zugelassene Impfstoff gegen SARS-CoV-2: Ad26.COV2.S

Zusammenfassung: Mit dem Vektorimpfstoff Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson; Janssen Biotech Inc.) erhielt am 11.3.2021 der 4. Impfstoff gegen COVID-19 eine bedingte Marktzulassung durch die Europäische Kommission (EC). Dieser Entscheidung liegt die Zwischenanalyse einer noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie zugrunde, nach der die klinische Wirksamkeit – Verhinderung mittelschwerer und schwerer Verläufe von COVID-19 – bei 67% liegt. Dies gilt auch für Personen im Alter von ≥ 60 Jahren, die etwa ein Drittel der Studienpopulation ausmachen. Reaktogenität und frühe Nebenwirkungen sind ähnlich wie beim ersten zugelassenen Vektorimpfstoff ChAdOx1 nCoV-19 (neuer Handelsname Vaxzevria) von AstraZeneca. Auch nach der Impfung mit Ad26.COV2.S werden zwar sehr selten, aber im Vergleich mit Plazebo vermehrt Thrombosen beobachtet. Wesentliche Unterschiede zu anderen bisher zugelassenen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 sind die einfachere Aufbewahrung und Verteilung des Impfstoffs und die nur einmalige Impfung – ein Vorteil besonders bei Massenimpfungen. Ob eine zweimalige Impfung nicht doch wirksamer ist, wird in einer noch laufenden Studie untersucht. Wichtige Fragen bleiben, wie bei anderen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2, vorerst noch offen: Dauer der Immunität, Verhinderung der Virusübertragung ohne selbst zu erkranken, Wirksamkeit gegen neue Varianten von SARS-CoV-2 sowie Häufigkeit und Schweregrad seltener und/oder spät auftretender Nebenwirkungen.

Tabelle 1

Der COVID-19-Impfstoff Ad26.COV2.S: frühe Nebenwirkungen (“Safety subset”; nach 4, 5)

Reaktogenität/frühe Nebenwirkungen	Ad26.COV2.S	Plazebo
	n = 3.356	n = 3.380
Reaktogenität		
Eine oder mehrere lokale Reaktionen	50,3%	19,5%
Rötung	7,3%	3,9%
Schmerzen	48,7%	16,7%
Schwellung	5,3%	1,6%
Systemische Nebenwirkungen (NW)		
Eine oder mehrere systemische NW	55,2%	35,1%
Müdigkeit	38,3%	21,6%
Kopfschmerzen	39,0%	23,8%
Myalgie	33,2%	12,8%
Übelkeit	14,2%	9,2%
Fieber	9,0%	0,6%



Köln, den 01.04.2021

GTH

Gesellschaft
für Thrombose- und
Hämostaseforschung
e.V.

Ein wichtiger Pathomechanismus wurde mittlerweile innerhalb der GTH unter Führung der Greifswalder Arbeitsgruppe um Andreas Greinacher aufgeklärt. Durch die Impfung kommt es wahrscheinlich im Rahmen der inflammatorischen Reaktion und Immunstimulation zu einer Antikörperbildung gegen Plättchenantigene. Diese Antikörper induzieren dann abhängig oder unabhängig von Heparin über den Fc-Rezeptor eine massive Thrombozytenaktivierung in Analogie zur heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). Dieser Mechanismus (*HIT mimicry*) konnte bei vier Patienten mit einer Sinus-/Hirnvenenthrombose nach Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin im Labor von Andreas Greinacher in Kooperation mit anderen GTH Mitgliedern nachgewiesen werden.



Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D.,
Karin Weisser, Ph.D., Paul A. Kyrle, M.D., and Sabine Eichinger, M.D.

METHODS

We assessed the clinical and laboratory features of 11 patients in Germany and Austria in whom thrombosis or thrombocytopenia had developed after vaccination with ChAdOx1 nCov-19. We used a standard enzyme-linked immunosorbent assay to detect platelet factor 4 (PF4)–heparin antibodies and a modified (PF4-enhanced) platelet-activation test to detect platelet-activating antibodies under various reaction conditions. Included in this testing were samples from patients who had blood samples referred for investigation of vaccine-associated thrombotic events, with 28 testing positive on a screening PF4–heparin immunoassay.

CONCLUSIONS

Vaccination with ChAdOx1 nCov-19 can result in the rare development of immune thrombotic thrombocytopenia mediated by platelet-activating antibodies against PF4, which clinically mimics autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. (Funded by the German Research Foundation.)

Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Marie Scully, M.D., Deepak Singh, B.Sc., Robert Lown, M.D., Anthony Poles, M.D., Thomas Solomon, M.D., Marcel Levi, M.D., David Goldblatt, M.D., Ph.D., Pavel Kotoucek, M.D., William Thomas, M.D., and William Lester, M.D.

METHODS

We report findings in 23 patients who presented with thrombosis and thrombocytopenia 6 to 24 days after receiving the first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AstraZeneca). On the basis of their clinical and laboratory features, we identify a novel underlying mechanism and address the therapeutic implications.

CONCLUSIONS

Vaccination against SARS-CoV-2 remains critical for control of the Covid-19 pandemic. A pathogenic PF4-dependent syndrome, unrelated to the use of heparin therapy, can occur after the administration of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. Rapid identification of this rare syndrome is important because of the therapeutic implications.

Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Frequently Asked Questions

(Version 1.1; last updated April 16, 2021)

Q1. What is vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)?

A syndrome characterized by 1) thrombosis, particularly at unusual sites including cerebral sinus venous thrombosis (CSVT)/splanchnic thrombosis; 2) mild to severe thrombocytopenia; and 3) positive PF4-heparin ELISA and platelet activation assays was recently described in patients vaccinated five to 16 days previously with the ChAdOx1 nCov-19 AZ vaccine, utilized extensively in the United Kingdom, Europe, and Canada, but not yet available in the United States.^{1,2} Patients in these reports were primarily younger than 55 years, and more than 80 percent were female. None had received recent heparin, and few had other known risk factors for thrombosis. Many of the patients were critically ill by the time thrombosis and thrombocytopenia were discovered, and up to one-third of the initial reported patients died.

Q2. What clinical presentation should trigger consideration of VITT, and what is an appropriate initial work-up?

It is common for vaccinated individuals to experience mild-to-moderate constitutional symptoms following vaccination. These can include fever, fatigue, headache, or muscle aches. These are largely described as limited to the 24 to 36 hours following vaccination and are not suggestive of VITT. Patients with severe, recurrent, or persistent symptoms, particularly intense headache, abdominal pain, nausea and vomiting, vision changes, shortness of breath, and/or leg pain and swelling, either persisting or beginning four to 20 days following vaccination, should be evaluated urgently by a medical provider and consideration given to underlying VITT. While current information links VITT to AZ and JJ vaccines, patients with suggestive timing and symptoms following any COVID-19 vaccine should be evaluated for VITT.

Q2. What clinical presentation should trigger consideration of VITT, and what is an appropriate initial work-up?

1. CBC with platelet count (mean platelet count in published reports, 20,000; range, 9,000-107,000)
2. Imaging for thrombosis based on symptoms, focused on detection of cerebral sinus venous thrombosis (CSVT) with CT or MRI venogram, splanchnic thrombosis, and/or pulmonary emboli
3. D-dimers: the majority of VITT patients have markedly elevated values
4. Fibrinogen: some VITT patients are reported to have low values
5. PF4/heparin ELISA: all cases reported had positive assays, with optical density > 2.0 -3.0 in the majority (non-ELISA HIT assays have not been validated as sensitive or specific for VITT and should not be used)
6. Blood drawn for a confirmatory PF4 platelet activation assay (serotonin release assay, P-selectin expression assay, or HIPA); these assays can be obtained if locally available and the PF4 ELISA is low positive or if there is uncertainty regarding the diagnosis.

Q3. How should VITT be treated?

In patients presenting with thrombocytopenia, documented or suspected thrombosis, and a positive or pending ELISA 4-20 days post-vaccination, we recommend treatment similar to severe HIT, including:

1. IVIG 1 gram/kg daily X 2 days
2. Non-heparin anticoagulation, chosen based on the clinical status and organ function of the patient:
 - a. Parenteral direct thrombin inhibitors (argatroban or bivalirudin provided the baseline aPTT is normal),
 - b. Direct oral anticoagulants without lead-in heparin phase
 - c. Fondaparinux, or
 - d. Danaparoid
3. Low fibrinogen or bleeding are associated with VITT, and should not absolutely preclude anticoagulation, particularly if platelets are >20,000/uL or rising following IVIG initiation.
4. Avoid platelet transfusion.



Informationen zur COVID-19-Impfung und Impfstoffen: Meldungen von Nebenwirkungen

Die Sicherheit aller Arzneimittel wird nach der Zulassung weiter überwacht; für Impfstoffe gilt dies in besonderer Weise. Auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen sollen an die zuständigen Institutionen gemeldet werden.

Von besonderem Interesse sind Meldungen,

- die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind, insbesondere wenn sie schwerwiegend sind;
- die schwerwiegend sind, auch wenn sie in der Produktinformation aufgeführt sind.

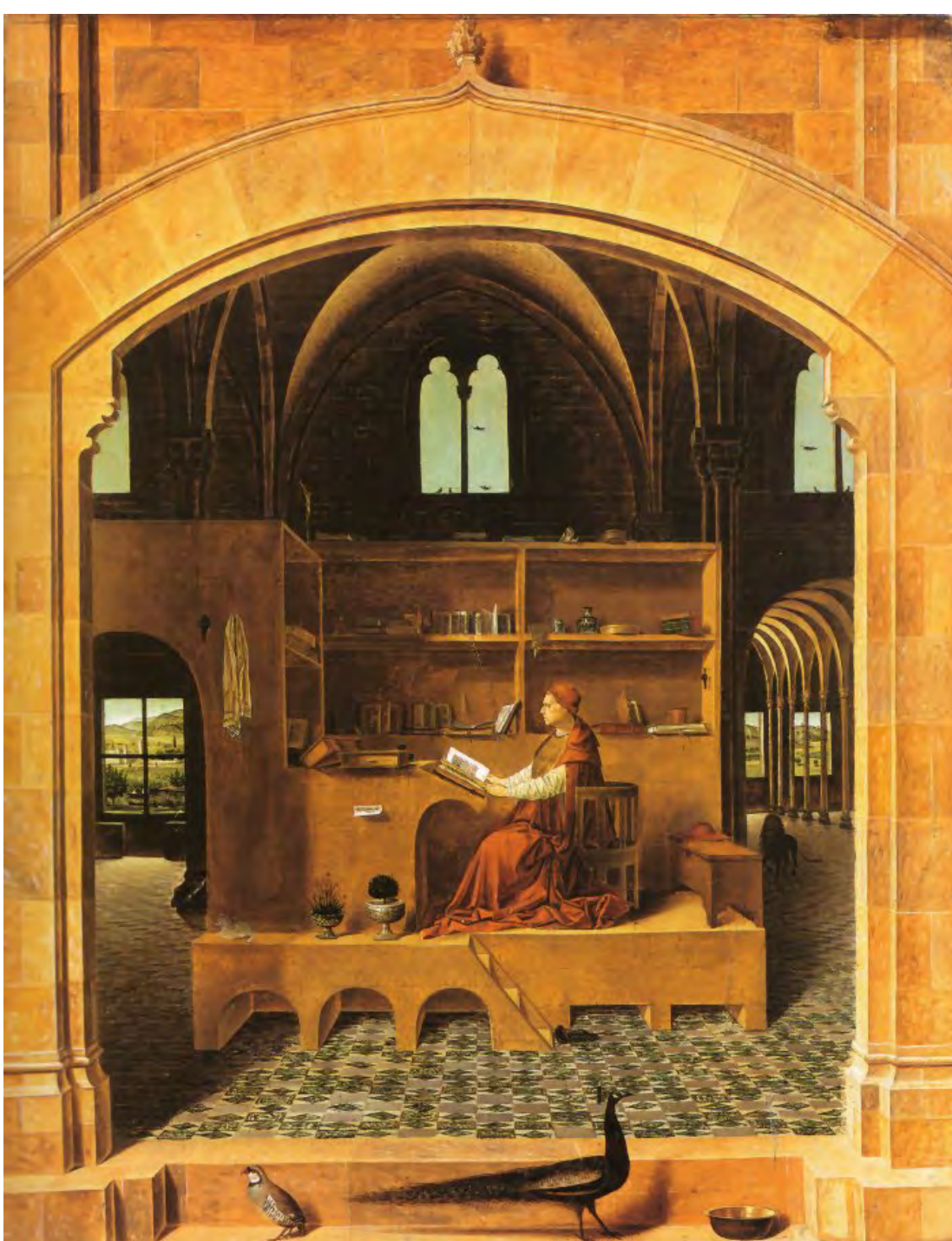
Jede derartige Nebenwirkung sollte gemeldet werden, auch wenn „nur“ der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen aufgetretenem Symptom und der Impfung besteht. Nicht gemeldet werden sollten dagegen solche Erkrankungen/Symptome, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt.

Gemäß der ärztlichen Berufsordnung sind Ärzte verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden. Die AkdÄ leitet diese pseudonymisiert an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde weiter (bei Impfstoffen: Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Von dort werden die Fallmeldungen an die Pharmakovigilanzdatenbanken der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weitergeleitet. Dadurch ist sichergestellt, dass jeder Bericht in die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels eingeht.

Neben der berufsrechtlichen Meldeverpflichtung besteht eine gesetzliche Meldeverpflichtung nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für über das übliche Maß hinausgehende Reaktionen nach einer Impfung an das Gesundheitsamt.

Formulare zum Melden von Nebenwirkungen an die AkdÄ und nach dem Infektionsschutzgesetz sowie der Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ sind auf der Webseite der AkdÄ abrufbar:

- www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/



Antonello da Messina

(ca. 1430-1479)

Saint Jerome in His Study

Resümee

RECOVERY 1 year on: a rare success in the COVID-19 clinical trial landscape

16 APRIL 2021

Peter Horby, co-lead on the RECOVERY platform trial, discusses the origins, lessons learned and future plans for one of the most informative studies of COVID-19 therapeutics.

On 23 March, the UK National Health Service's [RECOVERY](#) trial marked its first anniversary. Initially set up to test four possible treatment options in a few thousand hospitalized COVID-19 patients, the platform trial is still going strong. It has now enrolled nearly 40,000 patients — just under 10% of the UK's hospitalized COVID-19 patient population — into 13 treatment arms.

In a landscape marked by poorly designed and underpowered trials, RECOVERY stands out as a rare bright spot. Its results have demonstrated the benefits of the steroid [dexamethasone](#) and the IL-6-targeting antibody [tocilizumab](#), while showing the lack of efficacy for [azithromycin, colchicine, convalescent plasma, hydroxychloroquine and lopinavir–ritonavir](#). Ongoing arms are testing other agents, including an antibody cocktail and the JAK inhibitor baricitinib.



An Uncertain Public — Encouraging Acceptance of Covid-19 Vaccines

Gillian K. SteelFisher, Ph.D., Robert J. Blendon, Sc.D., and Hannah Caporello, B.A.

Having explored multiple polls, we believe that there is great potential for public willingness to receive Covid-19 vaccines but that effective public education and outreach are needed to maximize the proportion of the population that will do so quickly. We also believe that clinical physicians, rather than pharmaceutical companies, political leaders, or even medical scientists, should be at the fore of education and outreach strategies. Featuring clinicians in messaging is particularly important given that many people will not see their own physician when making vaccination decisions: current vaccine policy

Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment

Olivier J Wouters, Kenneth C Shadlen, Maximilian Salcher-Konrad, Andrew J Pollard, Heidi J Larson, Yot Teerawattananon, Mark Jit

Four dimensions of an effective global immunisation strategy against COVID-19



Abbildung 1

Hersteller und verschiedene Informationen zu ihren SARS-CoV-2-Impfstoffen

Hersteller	Entwicklung und Produktion			Preis	Zuteilung		Merkmale d. Vakzinen	
	Autorisiert von SRA oder WHO	Wirksamkeit in Phase-III-Studien	Produktion in 2021 (geschätzt)	Niedrigstes Angebot pro Dosis in US-\$	Dosen (%) vorbestellt durch HIC für 2021	Dem Vertrieb durch COVAX zugestimmt	Zahl der benötigten Impfungen	Lagerungstemperatur
AnGes/Univ. Osaka						Nein	2	-70°C
Anhui Zhifei/CAMS			300 Mio.			Nein	2 oder 3	2-8°C
AstraZeneca/Univ. Oxford	Ja	62%	3 Mrd.	5 \$	27%	Ja	2	2-8°C
Bharat Biotech	Nein		700 Mio.	6 \$	0%	Nein	2	2-8°C
Biological E						Nein	2	2-8°C
BioNTech/Pfizer	Ja	95%	2 Mrd.	14 \$	77%	Ja	2	-70°C
CAMS/IMB						Nein	2	2-8°C
CanSino			320 Mio		0%	Nein	1	2-8°C
Clover Pharm/Dynavax			1 Mrd.			Nein	2	2-8°C
Covaxx/Univ. Nebraska			1 Mrd.		0%	Nein	2	2-8°C
CureVac			300 Mio.	24 \$	100%	Nein	2	5°C
Gamaleya	Ja	92%	1 Mrd.	6 \$	0%	Nein	2	-18°C
Inovio			100 Mio.			Nein	2	2-8°C
Johnson & Johnson		66%	1 Mrd.	9 \$	38%	Ja	1	2-8°C
Medicago			80 Mio.		100%	Nein	2	2-8°C
Moderna	Ja	94%	1 Mrd.	31 \$	97%	Nein	2	-20°C
Novavax		89%	2 Mrd.	6 \$	31%	Ja	2	2-8°C
RIBSP	Nein		60 Mio.			Nein	2	2-8°C
Sanofi/GlaxoSmith Kline				19 \$	73%	Ja	2	2-8°C
SII/Max Planck Inst.						Nein		-50 bis -15°C
Sinopharm/Beijing	Ja	79%	1 Mrd.	62 \$	8%	Nein	2	2-8°C
Sinopharm/Wuhan	Nein		600 Mio.	62 \$	8%	Nein	2	2-8°C
Sinovac	Nein	50-91%	1 Mrd.	21 \$	18%	Nein	2	Raumtemp.
SK Biosciences						Nein		2-8°C
Univ. Hong Kong						Nein		-50 bis -15°C
Vector Institut	Nein		11 Mio.			Nein	2	2-8°C

Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment

Olivier J Wouters, Kenneth C Shadlen, Maximilian Salcher-Konrad, Andrew J Pollard, Heidi J Larson, Yot Teerawattananon, Mark Jit

Conclusion

The societal value of safe and effective COVID-19 vaccines is enormous. Yet new vaccines will mean little to individuals around the world if they are unable to get vaccinated in a timely manner. This objective requires vaccines to be affordable and available to countries around the world, and governments to have the administrative and political capacities to deliver them locally. In this Health Policy paper, we have discussed the

