

Rechtsanwaltskanzlei Röhrig

RA-Kanzlei Röhrig • Zum Bongard 1 • 57612 Isernt/ Altenkirchen

Per email STIKO-Sekretariat@rki.de

Ständige Impfkommission beim Robert-Koch-Institut

Seestraße 10

13353 Berlin

Zum Bongard 1

D – 57612 Isernt/ Altenkirchen

Telefon: +49 (0)2681 – 87 976-70

Telefax: +49 (0)2681 – 87 976-71

E-Mail: Office@Kanzlei-Roehrig.de

Web: www.Kanzlei-Roehrig.de

Vertretungsberechtigt an allen deutschen Oberlandesgerichten, Landgerichten und Amtsgerichten

Rechtsanwältin

Dr. jur. Brigitte Röhrig

Tätigkeitsschwerpunkte: •Pharmarecht

•Lebensmittelrecht

•Medizinprodukterecht

Altenkirchen, den 7. November 2022

Mandat: eigenes

Mein Zeichen: BRF / se

Ihnen schreibt: Dr. Brigitte Röhrig

Email: BRF@Kanzlei-Roehrig.de

Eilt sehr! Bitte sofort vorlegen! Danke!

– Offener Brief! –

Comirnaty® 3 µg und Moderna 25 µg – Entwurf einer Empfehlung der STIKO betreffend die Covid-19-Impfung für Babys und Kleinkinder

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Mertens,
sehr geehrter Herr Prof. Dr. Zepp,
sehr geehrte Damen und Herren Mitglieder der Ständigen Impfkommission,

ich wende mich an Sie als seit mehr als 30 Jahren im deutschen und europäischen Arzneimittelrecht tätige Rechtsanwältin. Mir sind sowohl die gesetzlichen Regelungen der deutschen und europäischen Arzneimittelzulassung als auch die Regularien der für die Zulassung von Arzneimitteln erforderlichen Studien und Nachweise bekannt.

Aus der Presse, <https://www.ad-hoc-news.de/politik/die-staendige-impfkommision-stiko-will-kleinkindern-unter-fuenf-jahren/63162331>, war zu erfahren, dass der Entwurf einer Empfehlung Ihrer Kommission zur Verabreichung einer Covid-19-mRNA-Injektion für die Altersklasse der Kinder von 6 Monaten bis 4/ 5 Jahren bereits vorliege und im Stimmnahmeverfahren den Landesgesundheitsministerien übersandt worden sei. Es wird berichtet, dass beabsichtigt sei, die Empfehlung auszusprechen,

- **Kindern mit Vorerkrankungen** im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren bei erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von Covid eine Grundimmunisierung zu verabreichen. Sollten die Kinder bereits eine Corona-Infektion durchgemacht haben, sollten sie 2 Dosen Comirnaty 3 µg bzw. 1 Dosis Moderna 25 µg erhalten; und

- dass eine Grundimmunisierung gesunder Kinder, in deren Umfeld Menschen mit hohem Risiko für einen schweren Corona-Verlauf leben, welche selbst nicht ausreichend immunisiert werden können, unter Umständen ebenfalls sinnvoll sein könne.

Vor diesem Hintergrund möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf einige wesentliche Aspekte lenken, die m.E. in eine Abwägung für oder gegen eine Impf-Empfehlung für diese Altersgruppe zwingend einzubeziehen sind und ggf. auch rechtliche Implikationen haben könnten.

I. Allgemeine Ausführungen

1. Ausschuss für Humanarzneimittel: Auflösung der „Specific Obligations“ zur Klinik der bedingten Zulassung wegen Wegfalls der Kontrollgruppe

Vorab weise ich darauf hin, dass die Begründung, mit der der Ausschuss für Humanarzneimittel, CHMP, die Umwandlung der bedingten Zulassung in eine reguläre Zulassung für Comirnaty befürwortet hat, in hohem Maße der Patientensicherheit zuwider läuft. Der CHMP hat in seinem „Renewal Assessment Report“ EMA/853699/2022 zu Comirnaty, verfügbar unter

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0137-epar-assessment-report-renewal_en.pdf

die Möglichkeit der Umwandlung der bedingten in eine reguläre Zulassung in Bezug auf die „Specific Obligations“ zur Klinik damit begründet, aufgrund des Wegfalls der Kontrollgruppen in den Studien C4591001 und C4591007 sei ein weiterer „Follow-up in Bezug auf das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Comirnaty nicht mehr informativ“. Aus diesem Grund könnten die „Specific Obligations“ (SOB 006 und SOB 007) zur Klinik entfallen und die Studien als „Kategorie 3 Studien“ reklassifiziert in den Risk Management Plan aufgenommen werden (S. 32, 34 f des Assessment Report).

Der CHMP schreibt wörtlich auf S. 34 f des Assessment Report:

„Considering the vaccination of a large proportion of the control arm patients in study C4591001, which was unavoidable, it is agreed that the continued follow-up would no longer be informative on the safety and efficacy profile of Comirnaty. Thus, the MAH’s justification for early termination of study C4591001 is considered justified. Similarly, due to further interventions after the primary series, is not expected that the remaining outstanding data from study C4591007 will alter the benefit-risk profile of Comirnaty for the presently approved use in paediatric subjects.“

Dies hat gravierende Auswirkungen auch auf die Beurteilung der „Impfungen“ für die Altersgruppe der Kleinkinder von 6 Monaten bis 4 Jahren, da für sämtliche anderen Altersgruppen **valide Daten zum Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil sowie Langzeitsicherheit von Comirnaty aus der placebo-kontrollierten Studie C4591001 seit dem Ende des 1. Quartals 2021 nicht mehr vorliegen.**

Für Spikevax waren die „Specific Obligations“ für die Einreichung der jeweiligen Abschlussberichte der klinischen Studien wie folgt in Abschnitt E. der Zulassung geregelt:

SOB 010	In order to confirm the efficacy and safety of COVID-19 Vaccine Moderna, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomised, placebo-controlled, observer-blind study mRNA-1273-P301	Pending 30 June 2023
SOB 040	In order to confirm the efficacy and safety of Spikevax, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomised, placebo-controlled, observer-blind study mRNA-1273-P203, including the full bioanalytical report.	Pending 31 July 2024
SOB 060	In order to confirm the efficacy of Spikevax, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomised, placebo-controlled, observer-blind study mRNA-1273-P204.	Pending 31 March 2024

Zwar begründet der CHMP die Streichung der „Specific Obligations“ für die Klinik bei Spikevax nicht mit der Streichung der Kontrollgruppe. Jedoch ergibt sich aus den auf www.clinicaltrials.gov veröffentlichten Konzeptionen der Studien, dass spätestens 6 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis den Placebo-Teilnehmern die Verabreichung des Verums angeboten wurde. Auch für Spikevax wurden die Kontrollgruppen daher sehr frühzeitig aufgelöst. Dementsprechend wird auf der Webseite von Moderna auch berichtet, dass mit **Stand vom 13. April 2021 98 % der Studienteilnehmer der ursprünglich Placebo-kontrollierten Studie nach Entblindung das Verum erhalten hätten.**

„As of April 13, all placebo participants have been offered the Moderna COVID-19 Vaccine and 98% of those have received the vaccine.“

<https://investors.modernatx.com/news/news-details/2021/Moderna-Provides-Clinical-and-Supply-Updates-on-COVID-19-Vaccine-Program-Ahead-of-2nd-Annual-Vaccines-Day-04-13-2021/default.aspx>

2. Covid-19 kein Risiko für Kinder

Weiterhin ist vorab festzuhalten, dass **Covid-19 für Kinder** – und erst Recht im Alter von 6 Monaten bis 4 / 5 Jahren –**keine Gefahr darstellt.**

2.1 Pre-Print Studie von Prof. Ioannidis

Das wird besonders deutlich aus der neuesten Pre-Print Studie von Prof. Ioannidis unter

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.11.22280963v1>.

Dort wird ausgeführt, dass die Infection Fatality Rate, IFR, für Covid-19 vor Einsatz der Impfungen für die Altersgruppe von 0 – 19 Jahren bei 0.0003% - oder anders ausgedrückt: bei einer Wahrscheinlichkeit von 3 / 1.000.000 liegt:

„The median IFR was 0.0003% at 0-19 years“.

2.2 Der Bundesregierung liegen keine Daten für eine Gefährdung von Kleinkindern unter 5 Jahren durch COVID-19 als Erkrankung vor

Auf die schriftliche Anfrage des Bundestagsabgeordneten Thomas Dietz, Frage 10/360 aus Oktober 2022, welche Studien bzw. belastbaren Daten der Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen der Bundesregierung über die gesundheitliche Gefährdung von Kindern unter 5 Jahren durch Covid-19-Infektionen der Bundesregierung vorliegen, antwortete die Bundesregierung wörtlich:

„Auf die in den Wochenberichten des Robert-Koch-Instituts veröffentlichten Daten wird verwiesen. Darüber hinaus liegen der Bundesregierung keine Daten zur gesundheitlichen Gefährdung von Kindern unter 5 Jahren vor....“.

Bei dieser Sachlage sind auch geringste Nebenwirkungen und zum Teil mögliche, ausgewiesene schwere Nebenwirkungen, die durch eine mRNA-basierte Injektion hervorgerufen werden können, nicht vertretbar.

2.3 Pressekonferenz des Gesundheitsministers vom 2.11.2022

Auch Gesundheitsminister Lauterbach hat in der Pressekonferenz vom 2.11.2022 erklärt, dass Kita-Kinder selbst nicht schwer erkrankt sind und keine „Treiber der Pandemie“ waren. Kitas waren keine „Infektionsherde“. Die Inzidenz bei den unter 5-Jährigen habe immer relativ konstant unter der Inzidenz der Grundschulkinder und Jugendlichen gelegen. Die Übertragungsrate bei Kita-Kindern betrug lediglich 9,6 % und war damit nach Aussage von Gesundheitsminister Lauterbach *„eine deutlich unterdurchschnittliche Übertragungsrate“* von 1/5 der Übertragungsrate in Familien. Die Kinder selbst hatten asymptomatische Verläufe, sind also auch nicht besonders gefährdet. Langwierige und schwere Verläufe sind bei Kita-Kindern eher die Ausnahme

<https://www.welt.de/politik/deutschland/video241922903/Corona-Gesundheitsminister-Lauterbach-und-Familienministerin-Paus-zur-Corona-Kita-Studie.html>, ab Minute 1:33)

3. Wie kommt es zu einer positiven Nutzen-Risiko-Beurteilung der mRNA-Injektionen?

Bei einem so geringen Risiko und der oben geschilderten Sachlage für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 / 5 Jahren stellt sich von Beginn die Frage, wie die „Impfstoffe“ für diese Zielgruppe überhaupt mit gutem Gewissen als Arzneimittel i.S. von Stoffen oder Stoffzusammensetzungen „zur Verhütung menschlicher Krankheiten“ (Richtlinie 2001/83/EG) durch die EMA / EU-Kommission betrachtet werden können oder ob sie nicht stattdessen eher Krankheitssymptome verursachen.

Schon angesichts der gemäß der offiziellen Gebrauchsinformation „sehr häufigen“ oder „häufigen“ Nebenwirkungen ist nicht ersichtlich, wie die Nutzen-Risiko-Analyse überhaupt positiv zugunsten einer Zulassung ausfallen konnte. Erst Recht gilt dies bei Zugrundelegung der nachfolgend noch dargestellten Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien. Die Zulassung eines Arzneimittels durch die zuständige Behörde, hier die EU-Kommission auf Empfehlung des CHMP, nur die Grundvoraussetzung für sein rechtmäßiges Inverkehrbringen. Solange die volle Verantwortung für die Anwendung und ihre Folgen nach umfassender Aufklärung des Nutzens und der Risiken bei den Betroffenen verbleibt, ist der Schaden noch nicht vorprogrammiert.

Eine ganz andere Sache ist es aber, wenn ein gesetzlich vorgeschriebenes, beim RKI und im Geschäftsbereich des Bundesministerium für Gesundheit aufgehängtes und hoch anerkanntes Expertengremium wie das Ihre auf der schwachen Faktenbasis nicht nur des Zulassungsverfahrens **eine solche „Impfung“ für Kleinkinder empfiehlt und damit zum Standard erhebt.**

Dass die Aufnahme einer „Impfung“ in die Empfehlungen Ihrer Kommission im Sinne des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse über einen altersgerechten Impfschutz verstanden wird, wird besonders deutlich an der Regelung des § 34 Abs. 10a IfSG:

Nach dieser Vorschrift müssen bei der Erstaufnahme in eine Kindertageseinrichtung die Eltern gegenüber der Kita *„einen schriftlichen Nachweis darüber zu erbringen, dass zeitnah vor der Aufnahme eine ärztliche Beratung in Bezug auf einen vollständigen, altersgemäßen, nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision ausreichenden Impfschutz des Kindes erfolgt ist“*. Kinderärzte richten sich selbstredend nach den Empfehlungen der Ihrer Kommission. Eltern, die Ihren Impfeempfehlungen nicht folgen, befinden sich dauerhaft in einem Rechtfertigungsdruck gegenüber Kinderarzt, Kita, Gesundheits- und ggf. Jugendamt.

Aufgrund dessen sind an die Aufnahme einer „Impfung“ in die Empfehlungen Ihrer Kommission noch deutlich schärfere Anforderungen an die Nutzen-Risiko-Bewertung zu stellen. Denn erst Ihre Empfehlung würde zu einer flächendeckenden Anwendung der empfohlenen „Impfstoffe“ im Sinne des „Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse“ führen.

Daher appelliere ich an Sie vor dem Hintergrund Ihrer enormen Verantwortung für die Gesundheit der Kinder in der betreffenden Altersgruppe, die Ausführungen in meinem Brief bei Ihrer Abwägung zu berücksichtigen.

4. mRNA-Injektionen verhindern weder Infektionen noch die Übertragung von Covid-19-Infektionen

Wie zwischenzeitlich wissenschaftlich und durch Fakten belegt ist, können auch Geimpfte an Covid-19 erkranken. Zudem wurde zwischenzeitlich bekannt, dass die Covid-19 mRNA-Injektionen zu keinem Zeitpunkt darauf getestet wurden, ob sie eine Übertragung der Covid-19-Infektion verhindern.

- (1) Die Marketing-Direktorin von Pfizer, Janine Small, räumte im Rahmen des „Sonderausschuss zur COVID-19-Pandemie“ des EU-Parlaments anlässlich ihrer Anhörung am 10.10.2022 ein, dass Comirnaty vor der Markteinführung nicht darauf getestet wurde, ob die Injektion die Übertragung der Covid-19-Infektion verhindert.

<https://youtu.be/GwQRi4moVXA>

- (2) Bestätigt wurde dies auch durch Wolfgang Philipp, Direktor der neu geschaffenen DG Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA), anlässlich einer Befragung durch MEP Cristina Terhes im Europaparlament. Er antwortete:

„Now, if you want to have a vaccine that prevents transmission, best of luck. We could have got it but it's not there yet...“

<https://rumble.com/v1plrvp-they-lied-so-people-died-cristian-terhes-mep.html>

- (3) Gleiches hat die schweizerische Gesundheitsbehörde Swissmedic auf Anfrage der Weltwoche für Spikevax von Moderna bestätigt.

<https://weltwoche.ch/daily/swissmedic-gesteht-auch-der-moderna-impfstoff-wurde-nicht-darauf-getestet-ob-geimpfte-das-virus-uebertragen-koennen-oder-nicht/>

Fragen:

- 1) Wie begründet die STIKO die mögliche Sinnhaftigkeit einer Grundimmunisierung gesunder Kinder, in deren Umfeld Menschen mit hohem Risiko für einen schweren Corona-Verlauf leben, welche selbst nicht ausreichend immunisiert werden können?**

- 2) **Wie soll ethisch vertretbar sein, gesunde Kinder einem erheblichen Nebenwirkungsrisiko der mRNA-Injektionen auszusetzen, wenn weder die Kinder durch Covid-19-Injektionen gefährdet sind, noch die Kinder ein hohes Übertragungsrisiko darstellen, noch die mRNA-Injektionen die Virustransmission verhindern?**

II. Comirnaty 3 µg

1. Klinische Studie C4591007

Wie meine Recherche ergab, handelt es sich bei der in der aktuellen EMA-Produktinformation vom 20.10.2022 in Bezug genommenen Studie um die Studie C4591007, die seit April 2021 mit zahlreichen unterschiedlichen Armen durchgeführt wird.

a) Studie an gesunden Kindern

Der Titel der Studie lautet:

*„A phase 1, open-label dose-finding study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity and Phase 2/3 placebo-controlled, observer-blinded safety, tolerability and immunogenicity study of a SARS-Cov-2 RNA vaccine candidate against Covid-19 in **healthy children and young adults**“.* (Hervorhebung durch die Unterzeichnerin)

(<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=C4591007>)

Es handelt sich somit um eine **Studie an gesunden (!) Kindern**. Erkenntnisse über die **Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern mit Vorerkrankungen** konnten und können daher aus dieser Studie nicht gewonnen werden.

Frage: Auf welche Daten stützt die STIKO ihre Empfehlung zur Anwendung der mRNA-Injektionen gegen Covid-19 bei Kindern mit Vorerkrankungen, wo keine Daten in der vorliegenden Studie hierzu ermittelt wurden?

b) Studienarme für Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahren, Studie C4591007

Folgende der Studienarme betreffen die Altersgruppe der Kinder von 6 Monaten bis 4 Jahre.

Experimental: Low-Dose, ≥6 Months to <2 Years (3-dose regimen) Low-Dose (3mcg), 3 doses	Biological: Biological/Vaccine: BNT162b2 3mcg BNT162b2 Low-Dose (3mcg) level
Experimental: Low-Dose, ≥2 to <5 Years (3-dose regimen) Low-Dose (3mcg), 3 doses	Biological: Biological/Vaccine: BNT162b2 3mcg BNT162b2 Low-Dose (3mcg) level
Placebo Comparator: Placebo, ≥6 Months to <2 Years (3-dose regimen)	Other: Placebo Intramuscular injection
Placebo Comparator: Placebo, ≥2 to <5 Years (3-dose regimen)	Other: Placebo Intramuscular injection

Quelle: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816643>

c) Zulassung auf Basis einer Studie bisher ohne Abschlussbericht

Im Rahmen der bedingten Zulassung (Abschnitt E.) war diese klinische Studie – ebenso wie die Studie C 4591001 – noch Gegenstand der spezifischen Bedingung SB 007 gewesen, dass ihr Abschlussbericht bis Juli 2024 vorzulegen war:

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001.	December 2023
In order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591007.	July 2024

Quelle: EPAR Comirnaty, Stand 10.8.2022, S. 67

Mit der Umwandlung der bedingten in eine reguläre Zulassung durch den Durchführungsbeschluss der Kommission vom 10.10.2022 (C(2022) 7342 (final) zu Comirnaty ist diese Bedingung, wie oben ausgeführt, nur deshalb weggefallen, weil aufgrund der **Auflösung der Kontrollgruppe durch die Zulassungsinhaber entgegen der Grundsätze der Gute Klinischen Praxis** keine zusätzlichen validen Erkenntnisse über das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil

auch im Hinblick auf mögliche Langzeitschäden von Comirnaty im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie nicht mehr gewonnen werden können.

Nach wie vor ist diese Studie jedoch durchzuführende Maßnahme im „Paediatric Investigation Plan“ der EMA zu Comirnaty, P/0179/2021 vom 23.4.2021, der bis Juli 2024 zu erfüllen ist,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0179/2021-ema-decision-23-april-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-highly_en.pdf

so dass grundsätzlich weitere Erkenntnisse im Hinblick auf weitere Studienteilnehmer vorliegen müssten.

d) Auswertung der Daten lediglich aus 1/3 des Studienkollektivs mit einer geringen Beobachtungsdauer

Die nunmehr erteilte Erweiterung der Zulassung für die Stärke Comirnaty 3 µg zur Anwendung bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren stützt sich gemäß der Aussagen auf S. 69 f der EMA Produktinformation, Stand 20.10.2022, auf folgendes Kollektiv von Studienteilnehmern:

- ⇒ Für die Altersgruppe von 6 bis 23 Monaten wird angegeben, dass in diese Studie 3 (Phase 2/3) insgesamt 1.776 Kinder (1.178 Comirnaty 3 µg und 598 Placebo) eingeschlossen wurden. Die ausgewerteten Daten mit Cut-off Datum 29. April 2022 betraf **570 Kinder (386 Comirnaty 3 µg und 184 Placebo)** nach einer durchschnittlichen **Beobachtungszeit von 1,3 Monaten nach der 3. Dosis.**

Dies ist lediglich 1/3 des Studienkollektivs. Es fehlt die Auswertung von 792 Kinder der Verum und 414 in der Placebo-Gruppe.

- ⇒ Für die Altersgruppe von 2 – 4 Jahren wird angegeben, dass in diese Studie 3 (Phase 2/3) insgesamt 2.750 Kinder (1.835 Comirnaty 3 µg und 915 Placebo) eingeschlossen wurden. Die ausgewerteten Daten mit Cut-off Datum 29. April 2022 betraf **886 Kinder (606 Comirnaty 3 µg und 280 Placebo)** nach einer durchschnittlichen **Beobachtungszeit von 1,4 Monaten nach der 3. Dosis.**

Auch dies ist lediglich 1/3 des Studienkollektivs. Es fehlen die Auswertung von 1.229 Kindern der Verum und 635 Kinder in der Placebo-Gruppe.

Alle Anzeichen sprechen dafür, dass sich der CHMP damit begnügt, die Auswertungsdaten der Studie zu bewerten, die auch der FDA im Rahmen der Emergency Use Authorisation (EUA) Application Mitte Juni 2022 vorgelegt wurden. Das Cut-off-Datum 29. April 2022 die-

ser Studie erscheint in Bezug auf das FDA-Meeting Mitte Juni 2022 nachvollziehbar. **Nicht akzeptabel** ist aber, dass sich auch das CHMP bei seiner Entscheidung über die Zulassung von Comirnaty 3 µg beim Meeting vom 10. – 13. Oktober 2022 auf eine Studie stützt, deren Zwischenergebnisse nahezu 6 Monate zuvor bereits gewonnen wurden – ohne dass die Zwischenzeit für die Generierung weiterer Erkenntnisse genutzt wurde.

Frage: Liegen der STIKO zusätzliche Auswertungsergebnisse aus der Studie C4591007 vor? Wird es noch weitere Auswertungsergebnisse geben, nachdem die spezifische Bedingung 007 zur Einreichung des abschließenden Studienberichts der Studie bis Juli 2024 aufgehoben wurde?

e) Placebogruppe der klinischen Studie wird spätestens 6 Monate nach Erhalt der 3. Dosis aufgelöst

Die **Placebogruppe wird sukzessive spätestens 6 Monate nach Erhalt der 3. Dosis** – dem spätestens Zeitpunkt der Entblindung – **aufgelöst**. Dies ergibt sich aus der Präsentation von Susan Wollersheim, M.D., FDA/CBER, Office of Vaccines Research and Review, Division of Vaccines and Related Products Applications, vom 15. Juni 2022,

- abrufbar unter <https://www.fda.gov/media/159255/download> -

Folie 11. Studienteilnehmer, bei denen sich nach der Entblindung ergibt, dass sie Placebo erhalten haben, erhalten das Angebot, das Verum verabreicht zu bekommen. Somit wird auch hier die Kontrollgruppe aufgelöst, wie dies im „Renewal Assessment Report“ EMA/853699/2022 des CHMP auf S. 34 erwähnt wird. Damit wird es auch für diese Studie – ebenso wie für die Studie C4591001 – unmöglich gemacht, Langzeitdaten mit validen Vergleichen zwischen Verum- und Placebogruppe zum Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Comirnaty in der Altersgruppe der Kleinkinder von 6 Monaten bis 4 Jahren zu erheben.

2. Anforderungen an den Nachweis der Wirksamkeit sind bei EUA in den USA wesentlich geringer als bei regulären Zulassungen in der EU – FDA-Meeting vom 15.6.2022

In diesem Zusammenhang möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auch auf die Tatsache richten, dass die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis eines Arzneimittels bei den von der FDA ausgesprochenen Emergency Use Authorisations – Notfallzulassungen - wesentlich geringer ausgestaltet sind als die Anforderungen des Wirksamkeitsnachweises bei regulären Zulassungen. Dies hat die EU-Kommission in ihrer Entscheidung vom 10.10.2022 für Comirnaty

(https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221010157165/dec_157165_de.pdf)

offenbar nicht berücksichtigt.

a) Bloße Möglichkeit der Wirksamkeit („may be effective“) ausreichend

In den USA reicht eine mögliche Wirksamkeit – „*may be effective*“- aus. Eine **Gewissheit der Wirksamkeit ist bei diesen Notfallzulassungen nicht erforderlich**. Die FDA erläutert dies auf ihrer Webseite wie folgt:

„b. Evidence of Effectiveness

Medical products that may be considered for an EUA are those that "may be effective" to prevent, diagnose, or treat serious or life-threatening diseases or conditions that can be caused by a CBRN agent(s) identified in the HHS Secretary's declaration of emergency or threat of emergency under section 564(b).....

The "may be effective" standard for EUAs provides for a lower level of evidence than the "effectiveness" standard that FDA uses for product approvals. FDA intends to assess the potential effectiveness of a possible EUA product on a case-by-case basis using a risk-benefit analysis, as explained below. If, based on the totality of the scientific evidence available, it is reasonable to believe that the product may be effective for the specified use, FDA may authorize its emergency use, provided that other statutory criteria for issuing an EUA also are met.

c. Risk-Benefit Analysis

*A product may be considered for an EUA if the Commissioner determines **that the known and potential benefits of the product**, when used to diagnose, prevent, or treat the identified disease or condition, **outweigh the known and potential risks** of the product. In making this assessment, FDA must take into consideration the material threat posed by the CBRN agent(s) identified in the HHS Secretary's declaration of emergency or threat of emergency if applicable (section 564(c)).* (Hervorhebungen durch die Unterzeichnerin)

Quelle: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities#criteria>

b) Ausreichend gewisse Wirksamkeit nach EU-Recht erforderlich

Im Gegensatz zur Rechtslage in den USA bedarf es in der EU eines hohen Grades an Gewissheit über das Vorliegen der Wirksamkeit. Art. 12 (1) der Verordnung Nr. 726/2004/EG bestimmt, dass eine Zulassung dann zu versagen ist, wenn „*der Antragsteller die Qualität, die*

Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat.“

Die Zulassung für Comirnaty 3 µg mit der Zulassungsnummer EU/1/20/1528/010 stellt eine Erweiterung unter der Zulassung mit der Nummer EU/1/20/1528/ dar. Diese Zulassung wurde, wie bereits erwähnt, mit Beschluss der EU-Kommission am 10.10.2022 in eine reguläre Zulassung umgewandelt. Dementsprechend sind auch die für eine reguläre Zulassung bestehenden **Anforderungen an einen sicheren Wirksamkeitsnachweis** – und nicht nur einen möglichen – anzulegen.

c) Vorläufigkeit, Ungenauigkeit und fehlende Belastbarkeit der Ergebnisse des FDA-Meeting vom 15.6.2022

Im Rahmen des FDA-Meetings vom 15.6.2022 äußerte Dr. Doron Fink folgende Einschätzung in Bezug auf den Wirksamkeitsnachweis von Comirnaty 3 µg:

*„We have some **very preliminary vaccine efficacy results** after dose 3 are **limited by small number of cases and limited follow up time** that **appear to suggest an improvement in protection** following dose three as compared to following dose two. We do consider this **estimate to be preliminary**, we consider it to be **imprecise and potentially unstable** and so exactly **what the vaccine efficacy is after dose three I think needs further data to inform.**“*

Quelle: <https://www.youtube.com/watch?v=lxm4UmlidTGQ&t=14397s> (Dr. Fink)

Das zeigt, dass die **Ergebnisse** im Hinblick auf die **kleinen Fallzahlen** und die **begrenzte Nachverfolgungszeit** als **vorläufig, ungenau und möglicherweise nicht belastbar** betrachtet wurden. **Selbst die FDA war sich nicht sicher, ob der Wirksamkeitsnachweis überhaupt für eine Notfallzulassung nach US-amerikanischem Recht ausreichte** und sah in **jedem Fall weitere Daten aus der Studie als erforderlich an**, um eine entsprechend fundierte Aussage zu treffen.

Daher stelle ich hier nochmals die Fragen:

- ⇒ **Liegen der STIKO zusätzliche Auswertungsergebnisse aus der Studie C4591007 vor?**
- ⇒ **Werden es noch weitere Auswertungsergebnisse erwartet, nachdem die spezifische Bedingung zur Einreichung des abschließenden Studienberichts der Studie bis Juli 2024 aufgehoben wurde?**

3. Positive Nutzen-Risiko-Abwägung

- a) Im Rahmen der Erweiterung einer regulären Zulassung ist eine valide Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, bei der gesicherte Kenntnisse sowohl über die Wirksamkeit als auch über die Sicherheit eines Arzneimittels vorliegen müssen. Unter Bezug auf die Aussagen der FDA stellt sich daher die Frage:
- ⇒ **Wie kann generell eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, wenn die Wirksamkeit des Arzneimittels noch unsicher ist und gleichzeitig unbestritten das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und Impfschäden besteht?**
- b) In die Abwägung mit einzubeziehen ist auch – wie eingangs bereits erwähnt - die Tatsache, dass **für Kinder in der betreffenden Altersgruppe das Risiko eines schweren Verlaufs einer Covid-19-Erkrankung nicht besteht**, wie dies auch durch die eingangs bereits zitierte Pre-Print Studie von Prof. Ioannidis eindrucksvoll belegt wird.
- ⇒ **Wie ist bei dieser geringen Infektions-Sterblichkeitsrate bei 0 – 19-Jährigen von 3/1.000.000 eine „Impfung“ vertretbar, die laut EMA-Produktinformation mit einer Wahrscheinlichkeit von $\geq 1/10,000$ bis $< 1/1,000$ eine Gesichtslähmung und mit einer Wahrscheinlichkeit von $< 1/10,000$ eine Myokarditis und Perikarditis hervorrufen kann?** Myo- und Perikarditis führen zu bleibenden Schäden des Herzens und damit zu einer reduzierten Lebenserwartung.
- c) In der EMA-Produktinformation werden auch für die Altersgruppe von 6 Monaten bis 4 Jahren die Nebenwirkungen Myokarditis, Perikarditis, Gesichtslähmung und andere schwerwiegende Nebenwirkungen aufgeführt.
- ⇒ **Wie kann eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, wenn die Wirksamkeit des Arzneimittels noch unsicher ist, nur möglicherweise gegeben ist, aber das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht?**
- d) Der Beobachtungszeitraum im Rahmen der bislang ausgewerteten Daten ist mit 1,3 bzw. 1,4 Monaten nach Erhalt der 3. Dosis im Durchschnitt sehr kurz bemessen – s. auch Bemerkung von Dr. Fink im Rahmen des FDA-Meetings. Es ist evident, dass dieser Zeitraum in keiner Weise ausreicht, um die mittel- oder gar langfristigen unerwünschten Wirkungen dieses Arzneimittels abzuschätzen. Auch vor diesem Hintergrund kann eine valide Nutzen-Risiko-Abwägung für das Arzneimittel Comirnaty 3 µg **nicht** vorgenommen werden.

e) Mängel bei der Konzeption der Studie bei Nebenwirkungen von Babys und Kleinkindern von 6 bis 23 Monaten

In Bezug auf die Konzeption der Studie bei den Babys und Kleinkindern von 6 Monaten bis 23 Monaten ist zu berücksichtigen, dass bei den aufgeführten unerwünschten Wirkungen zwar

Gespanntheit an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung, Fieber, reduzierter Appetit, Schläfrigkeit und Reizbarkeit

erhoben wurden, die unerwünschten Wirkungen des Erbrechens und des Durchfalls offensichtlich aber keine Erhebungsparameter darstellten.

Frage: Liegt eine Begründung von BioNTech / Pfizer für diese Maßnahme vor?

Zudem besteht bei Kleinkindern aufgrund mangelnder Kommunikationsfähigkeit die Gefahr, dass neben den aufgeführten noch weitere, ggf. ernsthaftere unerwünschte Wirkungen wie z.B. Schmerzen auftreten, die unentdeckt bleiben. Auch diese Unsicherheit ist bei der Nutzen-Risiko-Abwägung in Rechnung zu stellen.

3) Darreichungsform Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion

Schließlich möchte ich in Bezug auf Comirnaty 3 µg Ihr Augenmerk auf die seitens BioNTech / Pfizer gewählte Darreichungsform des „Konzentrats zur Herstellung einer Injektionsdispersion“ lenken.

Ausweislich der Produktinformation existieren für Comirnaty in den unterschiedlichen Stärken die beiden Darreichungsformen

- Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion und
- die Injektionsdispersion.

Wie sich aus der Produktinformation ergibt, ist das Handling des "Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion" komplizierter als das der Injektionsdispersion und beinhaltet zumindest 1 zusätzliche mögliche Fehlerquelle durch die Verdünnung mit 2,2 ml NaCl 9 mg/mL.

Es stellt sich die **Frage**:

Warum wird für Kinder sowohl bei 3 µg (6 Monate bis 4 Jahre) als auch für 10 µg (5 - 11 Jahre) die im Handling anfälligere Darreichungsform des "Konzentrats zur Herstellung einer Injektionsdispersion" statt der fertigen "Injektionsdispersion" verwendet?

III. Spikevax 50 µg in der Dosierung 25 µg

In Bezug auf Spikevax gelten die obigen Ausführungen (Ziffer II. 3 c) ff) hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung entsprechend. Dabei ist festzustellen, dass der Prozentsatz der aufgeführten unerwünschten Wirkungen bei Spikevax erheblich über demjenigen für Comirnaty lag.

Die für die Zulassung von Spikevax zugrunde gelegte Studie mRNA-1273-P204 schließt gemäß ihrem Titel

„A Study to Evaluate Safety and Effectiveness of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Healthy Children Between 6 Months of Age and Less Than 12 Years of Age“

ausschließlich gesunde Kinder ein.

Bereits aus der auf der US-amerikanischen Webseite www.clinicaltrials.gov beschriebenen Konzeption der Studie ergibt sich auch hier, dass **die Kontrollgruppe ab 6 Monaten nach Erhalt der 2. Dosis aufgelöst wird.** (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04796896>). **Nach Ablauf der 6 Monate nach der 2. Dosis werden auch für Spikevax somit keine validen, aus placebo-kontrollierten Studien erlangte Ergebnisse des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils sowie der Langzeitfolgen verfügbar sein.**

Die auf der Studie mRNA-1273-P204 basierende Datengrundlage scheint bei Spikevax zwar auf den ersten Blick umfangreicher zu sein. Berücksichtigt man jedoch die Angaben für die Anzahl der Studienteilnehmer in Bezug auf die **Auswertung der Immunogenität** in Tabellen 5 und 6 ist erkennbar, dass sich die Daten auf lediglich 230 Studienteilnehmer im Alter von 6 bis 23 Monaten beziehen (= 230) und 264 Studienteilnehmer im Alter von 2 bis 5 Jahren (n = 264). Zudem fehlt in Bezug auf die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen ein Vergleich mit der Placebogruppe (S. 29 der englischen Produktinformation, Stand 31.10.2022)

Auch in der Studie mit Spikevax liegt der Auswertung nur eine kurze Nachbeobachtungsphase nach der 2. Dosis von 71 Tagen in der Altersgruppe 2 – 5 Jahre und 68 Tagen in der Altersgruppe 6 – 23 Monate zugrunde, sodass auch hier eine Aussage über längerfristig sich zeigende unerwünschte Wirkungen nicht gemacht werden kann.

Die Veröffentlichung zur Studie von Anderson et al., die den Titel

„Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age“ (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2209367>),

trägt, offenbart Folgendes:

- ⇒ Die Nachbeobachtungszeit betrug 28 Tage nach der jeweiligen Injektion - Langzeitwirkungen können daher nicht beurteilt werden. (S. 3)

- ⇒ In der Alterskohorte von 2 – 5 Jahren erhielten in der Verum-Gruppe 2.960 Studienteilnehmer von 3.031 Teilnehmern die 2. Dosis. 71 Studienteilnehmer hingegen erhielten die 2. Dosis nicht mehr. Hier stellt sich die Frage nach dem „**Warum**“. (S. 4)
- ⇒ In der Alterskohorte von 6 – 23 Monaten erhielten in der Verum-Gruppe 1.600 Studienteilnehmer von 1.760 Teilnehmern die 2. Dosis. 160 Studienteilnehmer, knapp 10 % der Teilnehmer, die die 1. Dosis erhalten haben, haben die 2. Dosis nicht mehr erhalten. Auch hier stellt sich die Frage nach dem „**Warum**“. (S. 4)
- ⇒ **In der Alterskohorte von 6 – 23 Monaten erlitten 8 Kinder eine schwere Nebenwirkung. Das entspricht einer Rate schwerer Nebenwirkungen von ca. 1 : 200! (S. 5)**

Herr Prof. Dr. Mertens, Herr Prof. Dr. Zepp, sehr geehrte Damen und Herren der Ständigen Impfkommission,

nachdem CHMP und EU-Kommission trotz der dargelegten Bedenken eine Erweiterung der Zulassung auf Kinder ab 6 Monaten gewährt haben, hoffe ich im Interesse der betroffenen Kinder und Eltern sehr, dass es mir gelungen ist, Sie für die Problematik der derzeitigen Erkenntnislage zu sensibilisieren. Ich vertraue auf Ihre verantwortungsvolle Abwägungsentscheidung.

Mit Dank und freundlichen Grüßen

Dr. Brigitte Röhrig
Rechtsanwältin