



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Fakultät für Chemie und Mineralogie
Institut für Analytische Chemie
Prof. Dr. Jörg Matysik, Direktor
E-mail: joerg.matysik@uni-leipzig.de
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig

An das
Paul-Ehrlich-Institut
Herrn Präsident Prof. Stefan Vieths
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Meine Zeichen, meine Nachricht vom

Telefon (0341)
97 36112

Telefax (0341)
97 36115

Leipzig,
16. Dez. 2024

Fragen zu den von Ihnen am 28.11.2024 veröffentlichten Daten zu Verdachtsfallmeldungen von Impfnebenwirkungen nach Covid-19-Impfungen mit Bitte um Beantwortung

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrter Herr Vieths,
sehr geehrte Damen und Herren,

in unseren drei Briefen vom 27. Mai 2023, 10. Juni 2023 und 30. Juni 2023 (siehe Anlage 1) machten wir Sie auf die besorgniserregenden Ergebnisse aus Dänemark aufmerksam, die unter dem Titel *“Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine”* veröffentlicht worden sind (Schmeling *et al.*, 2023. DOI: 10.1111/eci.13998).

Sie veröffentlichten dann am 18. Aug. 2023 eine Stellungnahme (Anlage 2) zu dieser dänischen Arbeit mit dem Titel: *„Keine chargenbezogene Häufung von Verdachtsfallmeldungen zu Impfnebenwirkungen nach Covid-19-Impfungen mit Comirnaty“*. Diese ist noch immer auf Ihrer Homepage abrufbar. Dabei bezogen Sie sich lediglich auf Daten, die Sie mit Hilfe der sogenannten SaveVac-App erhalten hatten. Am 28. November 2024 hat Ihr Haus nun einen neuen Datensatz von Verdachtsmeldungen ins Internet gestellt. Darin findet sich eine Vielzahl an schweren Nebenwirkungen mit weit über 1000 Todesfällen, die zum Teil wenige Tage nach der Impfung aufgetreten sind. Zudem ist eine starke Häufung von gemeldeten Nebenwirkungen bei einzelnen Chargennummern, soweit diese zugeordnet werden können, zu verzeichnen. Vor diesem Hintergrund ergeben sich aus unserer Sicht mehrere dringende Fragen:

1. Warum haben die vielen Ihnen offensichtlich schon lange vorliegenden Verdachtsmeldungen – sogar auf zahlreiche Todesfälle – nicht ausgereicht, eine Warnung an die Bevölkerung auszusprechen?
2. Im Sicherheitsbericht vom 07.09.2022 mit Stand 30.06.2022 wurden 3023 Todesfälle angegeben. In dem Datensatz von November 2024 sind 1113 gemeldete Todesfälle angegeben. Wie kann es sein, dass die Zahl der gemeldeten Todesfälle mit der Zeit abgenommen hat?
3. Die von Ihnen bisher favorisierten SaveVac-App-Daten verzeichnen naturgemäß keine Todesfälle, weil schließlich niemand auf seinem Handy den eigenen Tod melden kann. Sind

die SaveVac-App-Daten damit überhaupt geeignet, die Sicherheit der neuen Impfstoffe zu bewerten?

4. Sind die durch Save-Vac-App erhobenen Daten Teil des jetzt veröffentlichten Datensatzes?

5. Warum haben Sie die wichtige Veröffentlichung der Verdachtsmeldungen am 28. Nov. 2024 nicht in einer Pressemitteilung erläutert und etwaige sich aus ihnen ergebende neue Erkenntnisse dargestellt?

6. Warum haben Sie die Daten in nur zwei Alterskohorten unterteilt? 18-59 Jahre und über 60 Jahre. Warum gibt es keine Alterskohorte unter 18 Jahren? Warum wurden diese nicht mit aufgenommen, obwohl diese in den vorherigen Sicherheitsberichten vorhanden waren?

7. Eine Bewertung der chargenabhängigen Häufung von Verdachtsfällen ist nur möglich, wenn die Anzahl der verabreichten Dosen je Charge in Deutschland bekannt ist. Diese Information ist im veröffentlichten Datensatz nicht enthalten. Können Sie diese Information der Öffentlichkeit zur Verfügung stellen? Sollte dies nicht möglich sein, bitten wir Sie um eine Erklärung, weshalb dies nicht möglich ist.

8. Haben Sie einen Rat an mit modRNA behandelte Menschen, die die von Ihnen gelisteten gesundheitlichen Beschwerden nach der Impfung entwickelt haben?

In Erwartung Ihrer Antwort auf diese, auch für die Öffentlichkeit relevanten Fragen, verbleiben wir mit freundlichen Grüßen

Im Namen der Unterzeichner

Unterzeichner:

Prof. Dr. Jörg Matysik, Analytische Chemie, Universität Leipzig (Kontakt);

Prof. Dr. Gerald Dyker, Organische Chemie, Ruhr-Universität Bochum;

Prof. Dr. Andreas Schnepf, Anorganische Chemie, Universität Tübingen;

Prof. Dr. Tobias Unruh, Physik, FAU Erlangen-Nürnberg;

Prof. Dr. Martin Winkler, Materials and Process Engineering, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften

Anlage 1



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Fakultät für Chemie und Mineralogie
Institut für Analytische Chemie
Prof. Dr. Jörg Matysik, Direktor
E-mail: joerg.matysik@uni-leipzig.de
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig

An das
Paul-Ehrlich-Institut
Herrn Präsident Prof. Klaus Cichutek
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Meine Zeichen, meine Nachricht vom

Telefon (0341)
97 36112

Telefax (0341)
97 36115

Leipzig,
30. Juni 2023

Antrag auf Informationszugang auf dem Wege der Akteneinsicht und Auskunftserteilung zu Nebenwirkungen und Qualitätsunterschieden verschiedener Chargen des BioNTech-Impfstoffs

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrter Herr Cichutek,
sehr geehrte Damen und Herren,

am 27. Mai 2023 und am 10. Juni¹ 2023 machten wir Sie auf die besorgniserregenden Ergebnisse einer Forschungsgruppe der Universität Kopenhagen aufmerksam, die unter dem Titel "*Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine*" veröffentlicht worden sind (Schmeling et al., 2023. DOI: 10.1111/eci.13998). Bislang erhielten wir von Ihnen noch keinerlei Antworten.

Die genannte Studie, basierend auf den Datensätzen aus Dänemark, hat ergeben, dass bei unterschiedlichen Chargen von Comirnaty außerordentlich große Unterschiede in der Anzahl an gemeldeten Nebenwirkungen und Impfschäden pro Dosis festgestellt wurden. Siehe Abbildung:

¹ Der Brief vom 10. Juni 2023 war fälschlich auf den 10. Juli 2021 datiert. Wir bitten um Korrektur.

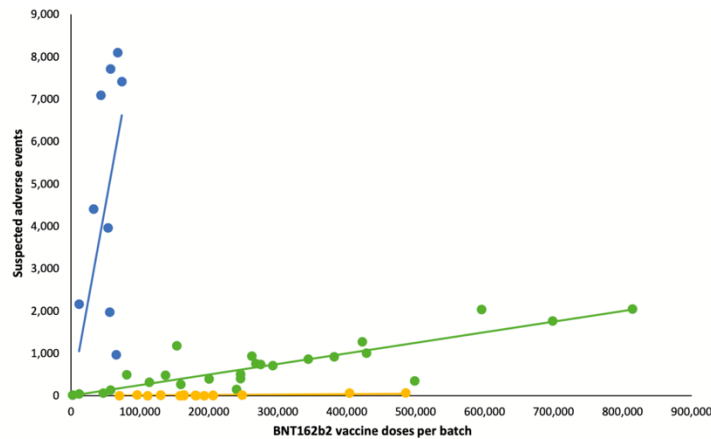


FIGURE 1 Numbers of suspected adverse events (SAEs) after BNT162b2 mRNA vaccination in Denmark (27 December 2020–11 January 2022) according to the number of doses per vaccine batch. Each dot represents a single vaccine batch. Trendlines are linear regression lines. Blue: $R^2=0.78$, $\beta=0.0898$ (95% confidence interval [CI] 0.0514–0.1281), green: $R^2=0.89$, $\beta=0.0025$ (95% CI 0.0021–0.0029), yellow: $R^2=0.68$, $\beta=0.000087$ (95% CI 0.000056–0.000118). Vaccine batches representing the blue, green and yellow trendlines comprised 4.22%, 63.69% and 32.09% of all vaccine doses, respectively, with 70.78%, 27.49% and 47.15% (blue trendline), 28.84%, 71.50% and 51.99% (green trendline), and 0.38%, 1.01%, and 0.86% (yellow trendline) of all SAEs, serious SAEs, and SAE-related deaths, respectively.

Demnach können die in Dänemark verwendeten Chargen in drei Kategorien eingeteilt werden: Gelb (fast keine Nebenwirkungen), grün (einige Nebenwirkungen) und blau (häufige Nebenwirkungen). Demnach scheint der vorgelegte Impfstoff kein einheitliches Arzneimittel zu sein und dürfte in diesem Fall nicht auf den Markt gebracht werden.

Ein Blick auf die individuellen Chargen, die der dänischen Studie zu Grunde liegen, ist in folgender Tabelle gezeigt: Wir haben in der AMICE-Datenbank nachgeschaut, welche dieser Chargen durch das PEI freigegeben wurden.

Batch	Doses	ADR(all)	Group	PEI
EJ6796	11700	2160 Blue		ja
EJ6797	43290	7092 Blue		ja
EM0477	57330	7713 Blue		ja
EJ6136	32760	4405 Blue		ja
EJ6134	67860	8097 Blue		ja
EK9788	73710	7415 Blue		ja
EJ6789	53820	3958 Blue		ja
EJ6790	56160	1971 Blue		ja
EP9598	65520	965 Blue		ja
ER2659	153270	1176 Green		ja
ET7205	2340	16 Green		ja
EP9605	80730	493 Green		ja
FA4632	11700	42 Green		ja
ET3674	262080	936 Green		ja
FC5295	136890	483 Green		ja
FC2336	595530	2035 Green		ja
FC1433	422370	1272 Green		ja
FA7812	267930	756 Green		ja
EX2405	113490	316 Green		ja
FC8889	274950	736 Green		ja
FD0932	698490	1765 Green		nein
EW6126	814320	2048 Green		ja
FE2083	343980	862 Green		ja
EW4811	292500	711 Green		ja
FD4555	381420	917 Green		ja
FE2090	428220	1005 Green		ja
FA8142	57330	132 Green		ja
FC5029	245700	511 Green		ja
EY4834	200070	396 Green		ja
FG3716	159120	267 Green		nein
FE9174	245700	402 Green		ja
ER9480	46800	60 Green		ja
FE7053	498420	350 Green		nein
FF0884	239850	147 Green		nein
FG9019	95940	18 Yellow		ja
FH3219	403650	62 Yellow		nein
FH8469	485550	67 Yellow		nein
FJ3438	163800	19 Yellow		nein
FJ4187	129870	14 Yellow		nein
FH3220	129870	11 Yellow		nein
FM3092	205920	12 Yellow		nein
FL1072	248040	14 Yellow		nein
FN3731	205920	6 Yellow		nein
FK9706	180180	5 Yellow		nein
FM3802	181350	4 Yellow		nein
FK0115	163800	2 Yellow		nein
FN3758	205920	2 Yellow		nein
FK8911	181350	1 Yellow		nein
FK9412	111150	0 Yellow		nein
FM3289	70200	0 Yellow		nein
FM9088	157950	0 Yellow		nein
FN5519	193050	0 Yellow		nein

Man sieht, dass das PEI alle Chargen mit erheblicher Nebenwirkungsrate (blau, Nebenwirkungsrate bei 6 Chargen über 10 % bis zu 18 %) freigegeben hat. Von den Chargen mit geringer Nebenwirkungsrate (gelb) wurden nur wenige vom PEI freigegeben!

Wir fragen Sie deshalb:

(1) Gab es Unterschiede bei den Ergebnissen der Chargenfreigabe - ggf. auch innerhalb der gemäß Zulassungsspezifikationen genehmigten Varianzbreite - im Hinblick auf die im Rahmen der Chargenfreigabe untersuchten Parameter, insbesondere Färbung, pH-Wert, Verunreinigung, RNA-Integrität, RNA-Identität, RNA-Konzentration, Anteil der in LNP verpackten RNA, Größe der Lipidnanopartikel zwischen

- den Chargen EJ6796, EJ6797, EM0477, EJ6136, EJ6134, EK9788, EJ6789, EJ6790 und EP9598 untereinander,
- den Chargen EJ6796, EJ6797, EM0477, EJ6136, EJ6134, EK9788, EJ6789, EJ6790 und EP9598 einerseits und den Chargen ER9480, FE9174, EY4834, FC5029, FA8142 und FE2090 andererseits?

(2) Falls es Unterschiede gab:

- In welchen Parametern (s.o.) gab es Unterschiede?
- Welche Unterschiede waren es?
- In welcher prozentualen Größe lagen die Unterschiede?

(3) Wie erklärt sich das PEI die Unterschiede in den Nebenwirkungsraten der einzelnen Chargen?

(4) Gemäß § 62 Abs. 1 AMG ist das PEI zur Sammlung und Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen verpflichtet sowie zur Koordinierung der sich aus den Nebenwirkungsmeldungen ggf. zu ergreifenden Maßnahmen „zur Verhütung einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der menschlichen Gesundheit“. Dabei sind nach § 62 Abs. 2 AMG zum Zwecke der klaren Identifikation für sämtliche biologische Arzneimittel, die im Geltungsbereich dieses Gesetzes verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und über die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen berichtet wurden, die Nummern der Herstellungschargen genau anzugeben. Welche Anzahl an Nebenwirkungen wurden jeweils für die einzelnen blau markierten Chargen in der Datenbank des PEI gemeldet?

(5) Wie viele Dosen der blau markierten Chargen wurden jeweils in Deutschland ausgeliefert / verimpft?

(6) Für einige der Chargen weist die AMLce-Datenbank den Erlass von "Korrekturbescheiden" aus. Das betrifft beispielsweise die Chargen EJ6796, EJ6797, EM0477, EJ6136, EJ6134 und EP9598. Bei den Chargen EK9788, EJ6789 wurde auch das EU-Zertifikat noch ein zweites Mal ausgestellt. Was beinhaltet ein Korrekturbescheid? Warum wird ein Korrekturbescheid erlassen? Was ist Gegenstand eines solchen Korrekturbescheids?

(7) Warum wurde das EU-Zertifikat für die Chargen EK9788 und EJ6789 erneut ausgestellt? Lag der (erneuten) Ausstellung eines Korrekturbescheids (s. (6)) und/oder eines EU-Zertifikats eine jeweils aktuelle zeitnahe erneute Chargenprüfung durch das PEI und/oder den Zulassungsinhaber zugrunde?

- Falls ja: Waren in den Ergebnissen der Prüfparameter Färbung, pH-Wert, Verunreinigung, RNA-Integrität, RNA-Identität, RNA-Konzentration, Anteil der in LNP verpackten RNA, Größe der Lipidnanopartikel Unterschiede in Bezug auf die Ergebnisse der ursprünglichen Ergebnisse der Chargenprüfung? Worin lagen diese?

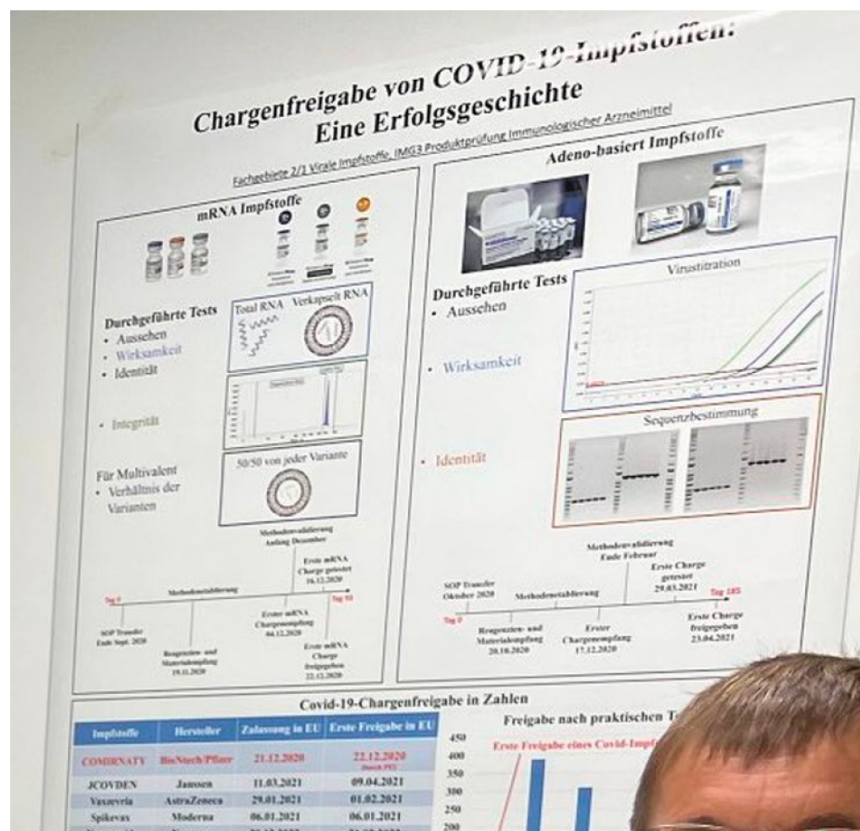
- Falls nein: Warum wurde keine erneute Chargenprüfung durchgeführt?

(8) Bei einigen Chargen (z.B. ER2659) liegt zwischen dem zweiten Korrekturbescheid und der ursprünglichen Chargenprüfung ein langer Zeitraum, so im oben zitierten Fall, von 10 Monaten. War diese Charge in dieser Zeit für die Verimpfung gesperrt? Wenn Nein, warum nicht?

(9) Von welcher Behörde wurde die amtliche Chargenfreigabe für die gelb-markierten Chargen für das Inverkehrbringen in der EU durchgeführt?

(10) Wurden die gelb markierten Chargen in Deutschland in Verkehr gebracht?

(11) Anfang Juni twitterte der Bundesgesundheitsminister ein Foto aus dem Raum im PEI, wo die Impfstoffe auf „Wirksamkeit“ untersucht werden. Tatsächlich befindet sich im Raum ein Poster, wie auf dem Foto gut zu erkennen war, auf dem steht, dass die „Wirksamkeit“ getestet werden würde. Bei der evidenzbasierten Medizin wird die Wirksamkeit in umfangreichen doppelblinden Studien ermittelt. Bei Ihnen scheint es sich aber um ein Labor-Verfahren zu handeln. Wir fragen Sie, mit welcher Methode, mit welchen Parametern und Toleranzen wird hier die „Wirksamkeit“ des sogenannten COVID-19-Impfstoffes gemessen?



Des weiteren verweisen wir auf ein Interview mit Kathrin Jansen, der ehemaligen Leiterin Impfstoff-F&E von Pfizer in Nature, in der sie Auskunft über die Entwicklung von Comirnaty gibt (<https://doi.org/10.1038/d41573-022-00191-2>). In diesem Interview tätigt Frau Jansen mehrere Aussagen, die mit einer unterschiedlichen Qualität und damit auch unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen der Chargen in Verbindung stehen könnten. Dabei beziehen wir uns insbesondere auf folgende Aussagen:

- "All the bureaucracy fell away. We were doing things in parallel, looking at data and doing the manufacturing. Usually, manufacturing doesn't get involved until years into a programme. I remember those calls with my manufacturing colleagues; I said, "We have four different constructs, get all four ready." Then later we narrowed it down. We threw a lot away that wasn't working, but we always had other things already at scale to take forward."
- "But the mRNA platform wasn't ready for prime time. There were stability issues, formulation issues, that we needed to solve. In 2020, it was only a research process and it needed to be scaled up. Usually, you start with a small reactor, and then you go to bigger and bigger reactors. We didn't have time to do this. Instead, we just cloned this relatively small-scale research process many times and over multiple sites to get to the capacity to produce billions of doses."

Aufgrund dieser Aussagen der Verantwortlichen für die Entwicklung von Comirnaty bei Pfizer bitten wir um Beantwortung folgender Fragen:

12) Wurde das von Frau Jansen beschriebene Verfahren der Herstellungsentwicklung parallel zur Herstellung und Verwendung der Chargen auch nach der Erteilung der bedingten Zulassung weitergeführt? Wenn ja, wie lange wurde/n diese Herstellungsentwicklung / Herstellungsexperimente durchgeführt?

13) Wurde sichergestellt bzw. überprüft, dass alle Produktionsstandorte der mRNA in der Lage waren, einheitliche Herstellung über die Standorte hinweg sicherzustellen? Wenn ja, wie wurde das sichergestellt?

14) Verfügen alle mRNA-Produktionsstandorte über entsprechende GMP-Zertifikate?

15) Wurden die blauen, grünen und gelben Chargen an unterschiedlichen Produktionsstandorten hergestellt? Gibt es eine Korrelation zwischen der Anzahl gemeldeter Nebenwirkungen einer Charge und dem Produktionsstandort der mRNA?

Wir stellen diese Fragen nach dem Informationsfreiheitsgesetz und erwarten dringend Ihre Antworten auf unsere Fragen.

Wir sind überzeugt, dass unsere Fragen und insbesondere auch Ihre Antworten von größtem öffentlichem Interesse sind. Daher beabsichtigen wir diesen Brief und Ihre Antwort zu veröffentlichen.

Mit freundlichen Grüßen
im Namen der Unterzeichner

(Jörg Matysik)

Unterzeichner:

Prof. Dr. Jörg Matysik, Analytische Chemie, Universität Leipzig (Kontakt)

Prof. Dr. Gerald Dyker, Organische Chemie, Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. Andreas Schnepf, Anorganische Chemie, Universität Tübingen

Prof. Dr. Tobias Unruh, Physik der kondensierten Materie, Universität Erlangen

Prof. Dr. Martin Winkler, Materials and Process Engineering, Zürcher Hochschule der
angewandten Wissenschaften

Langen, den 18.08.2023

STELLUNGNAHME

KEINE CHARGENBEZOGENE HÄUFUNG VON VERDACHTSFAHLMELDUNGEN ZU IMPFNEBENWIRKUNGEN NACH COVID-19-IMPFUNGEN MIT COMIRNATY

Auswertung der SafeVac 2.0-Studie zur Frage „Gibt es eine chargenbezogene Häufung von Verdachtsfallmeldungen bei Chargen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs Comirnaty?“

Das Paul-Ehrlich-Institut kann eine chargenbezogene Häufung von Verdachtsfallmeldungen zu Impfnebenwirkungen nach COVID-19-Impfungen mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech/Pfizer) auf Basis der Analyse der Daten aus der prospektiven Beobachtungsstudie mit der SafeVac 2.0-App nicht bestätigen. Eine chargenbezogene überproportionale Häufung der Anzahl gemeldeter unerwünschter Ereignisse bei bestimmten, in Deutschland verwendeten Comirnaty-Chargen, wie sie von den Autoren eines Research Letter mit Daten aus Dänemark veröffentlicht wurde (Schmeling et al. [1]), ist in der Auswertung der SafeVac 2.0-Daten weder für die Gesamtheit mittels App gemeldeter unerwünschter Ereignisse noch spezifisch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erkennbar.

Das Paul-Ehrlich-Institut erfasst im Rahmen des Spontanmeldesystems alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen, die nach einer Impfung gemeldet werden, und analysiert diese Daten fortlaufend im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zugelassenen Impfstoffprodukte. Die Angabe der Chargenbezeichnung wird bei der Meldung eines Nebenwirkungsverdachtsfalls nach einer Impfung zwar abgefragt, ist allerdings nicht verpflichtend für die Validierung einer Meldung und Aufnahme in die Auswertung. Eine Auswertung der Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen im Spontanmeldesystem, um der Frage nachzugehen, ob ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle und einer bestimmten COVID-19-Impfstoffcharge existiert, ist daher methodisch in Frage zu stellen. Diese methodische Unwägbarkeit ist bei der vom Paul-Ehrlich-Institut durchgeführten Auswertung der Verdachtsfallmeldungen



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit / The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland / Germany

Telefon / Phone +49 (0) 6103 77 0
Fax +49 (0) 6103 77 1234
>> www.pei.de

mittels SafeVac-App nicht gegeben, da hier die Verdachtsfallmeldungen bindend mit der Angabe der Chargennummer der verabreichten Impfstoffdosis verbunden sind.

Vorstellung der Beobachtungsstudie mit der SafeVac 2.0-App

In Vorbereitung auf die nationale Impfkampagne mit COVID-19-Impfstoffen hat das Paul-Ehrlich-Institut zusätzlich zu der Erfassung von Verdachtsfallmeldungen über das Spontanmeldesystem eine prospektive Beobachtungsstudie implementiert (SafeVac 2.0-Studie), in welcher die Sicherheit und Verträglichkeit der zugelassenen und in Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoffprodukte überwacht wurde. Ende der Rekrutierungsphase zur Teilnahme an der SafeVac 2.0-Studie war der 30.09.2022.

Mit der prospektiven Beobachtungsstudie SafeVac 2.0 zur Impfstoffsicherheit erfolgte eine qualitativ hochwertige und kontrollierte Erfassung des Sicherheitsprofils der zugelassenen und zur Impfung verwendeten COVID-19-Impfstoffprodukte auf Basis der periodisch aktiv nachgefragten Angaben der teilnehmenden Personen zu von ihnen bemerkten unerwünschten Ereignissen nach COVID-19-Impfung über einen Zeitraum von einem Jahr nach der Impfung. Die teilnehmenden Personen wurden in vorab definierten Abständen nach ihrem Gesundheitszustand bzw. nach Beschwerden befragt. Damit wurde eine Verzerrung durch einen Reporting Bias minimiert.

Um an der SafeVac 2.0-Studie teilnehmen zu können, musste jede teilnehmende Person eine gültige Chargenbezeichnung des zu ihrer Impfung verwendeten COVID-19-Impfstoffprodukts angeben. Anhand dieser Bezeichnung wurde überprüft, ob die Charge authentisch und zum angegebenen Impfzeitpunkt bereits freigegeben war. Durch diese beiden kontrolliert erfassten Parameter in der SafeVac 2.0-Studie kann reproduzierbar und valide ermittelt werden, wie viele unerwünschte Ereignisse nach Impfung mit einer bestimmten Charge eines bestimmten COVID-19-Impfstoffprodukts berichtet wurden.

Auswertung im Hinblick auf die Frage einer möglichen chargenbezogenen Häufung von Meldungen unerwünschter Ereignisse

Vor diesem Hintergrund hat das Paul-Ehrlich-Institut zu der Fragestellung, ob es eine Häufung der Anzahl der berichteten unerwünschten Ereignisse sowie deren Schweregrad bei bestimmten freigegebenen Chargen des COVID-19-mRNA-Impfstoffprodukts Comirnaty gibt, eine Analyse der in der SafeVac 2.0-Studie erhobenen Daten durchgeführt.

Insgesamt registrierten sich 734.394 Personen für die Teilnahme an der SafeVac 2.0-Studie, von denen mindestens eine Impfung mit gültiger Chargenbezeichnung angegeben wurde. Zusätzlich wurden Angaben von 445.483 teilnehmenden Personen ausgewertet, die den Erhalt einer zweiten Dosis in der SafeVac 2.0-App registriert hatten. Damit konnten insgesamt die Daten von 1.179.877 Impfungen mit

Impfstoffdosen aus 401 verschiedenen Impfstoffchargen ausgewertet werden. Insgesamt 5.074.069 unerwünschte Ereignisse wurden mittels SafeVac-App nach 1.179.877 Impfungen berichtet.

Für einen Vergleich mit der in der Veröffentlichung von Schmeling et al. [1] zu Daten aus Dänemark vorgenommenen Auswertung wurde die Häufigkeit gemeldeter unerwünschter Ereignisse nach COVID-19-Impfstoffprodukt und Charge stratifiziert.

Insgesamt wurden 244 verschiedene Comirnaty-Chargen in der SafeVac-App-Studie registriert, die sich auf 703.164 Impfungen mit Comirnaty (erste und zweite Dosis) beziehen.

Zeitlich nach diesen 703.164 Impfungen wurden 3.061.920 unerwünschte Ereignisse berichtet. Eine SafeVac-App-Meldung kann mehrere unerwünschte Ereignisse umfassen. Es gab auch Mitteilungen, dass kein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Dies gehörte zu den Erkenntniszielen der Befragung, in welchem Maße die Impfung ohne körperliche Reaktionen vertragen wurde.

Die auf einer Geraden liegenden Punkte in Abbildung 1 zeigen, dass die Anzahl der per SafeVac 2.0-App gemeldeten unerwünschten Ereignisse und die Anzahl der Impfstoffdosen aus einer bestimmten Comirnaty-Charge korrelieren.

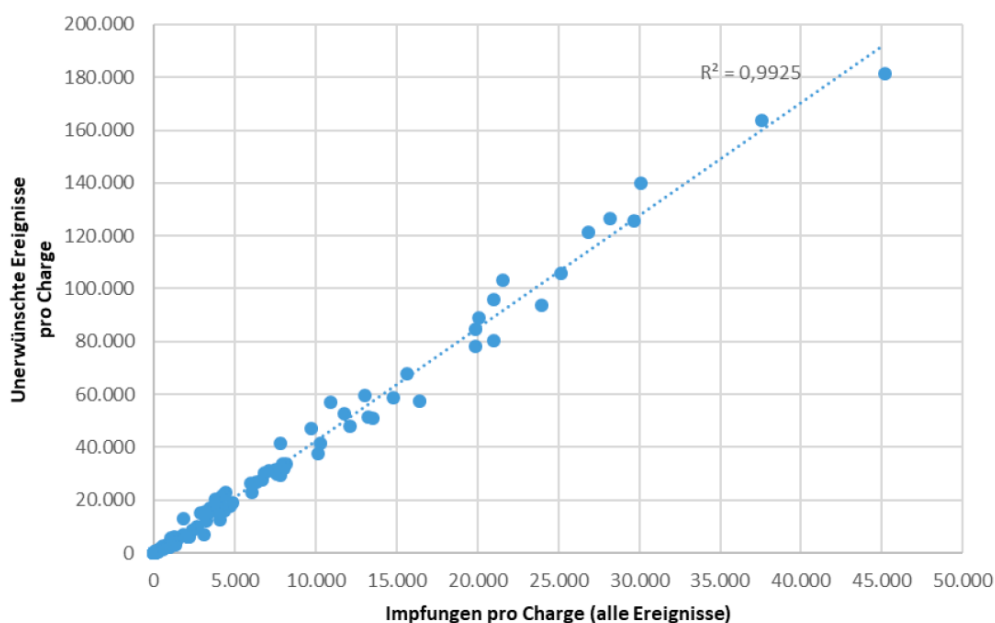


Abbildung 1: Anzahl der an SafeVac 2.0-Studienteilnehmende verabreichten Impfdosen einer bestimmten Comirnaty-Charge und Anzahl der per SafeVac 2.0-App gemeldeten unerwünschten Ereignisse nach Impfung mit einer Dosis aus dieser Charge (Stand 30.06.2023). Es wurden hier alle per SafeVac 2.0-App gemeldeten unerwünschten Ereignisse pro Charge gezählt, unabhängig davon, ob diese Ereignisse als schwerwiegend oder nicht empfunden wurden.

Es besteht demzufolge eine lineare Abhängigkeit: Je mehr Impfungen mit Impfstoffdosen einer bestimmten Charge erfolgten, umso mehr unerwünschte Ereignisse wurden per SafeVac 2.0-App gemeldet. Das bedeutet, dass für keine Charge unverhältnismäßig viele unerwünschte Ereignisse registriert wurden. Keine Charge fiel also negativ auf.

Darüber hinaus wurden die Daten der SafeVac 2.0-App ausgewertet, in denen die teilnehmenden Personen ein unerwünschtes Ereignis nach Comirnaty-Impfung aus ihrer persönlichen Sicht als schwerwiegend eingestuft hatten. Zudem wurden alle berichteten unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die von den EU-Arzneimittelbehörden vorab als Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) identifiziert worden waren, auch wenn die teilnehmende Person dieses Ereignis nicht als schwerwiegend beurteilt hatte.

Insgesamt konnten 3.935 Comirnaty-Impfungen (erste und zweite Impfung) 137 verschiedenen Comirnaty-Chargen zugeordnet werden, bei denen mindestens ein von der geimpften Person als schwerwiegend eingestuftes unerwünschtes Ereignis oder ein Ereignis von besonderem Interesse berichtet wurde.

Nach den 3.935 Comirnaty-Impfungen wurden 33.874 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive der Ereignisse von besonderem Interesse, basierend auf oben genannter Definition, berichtet.

Abbildung 2 zeigt die Korrelation zwischen der Anzahl der zu einer bestimmten Comirnaty-Charge gemeldeten, als schwerwiegend empfundenen oder als AESI eingestuft unerwünschten Ereignisse und der Anzahl der teilnehmenden Personen, die mit einer Dosis der jeweiligen Comirnaty-Charge geimpft wurden.

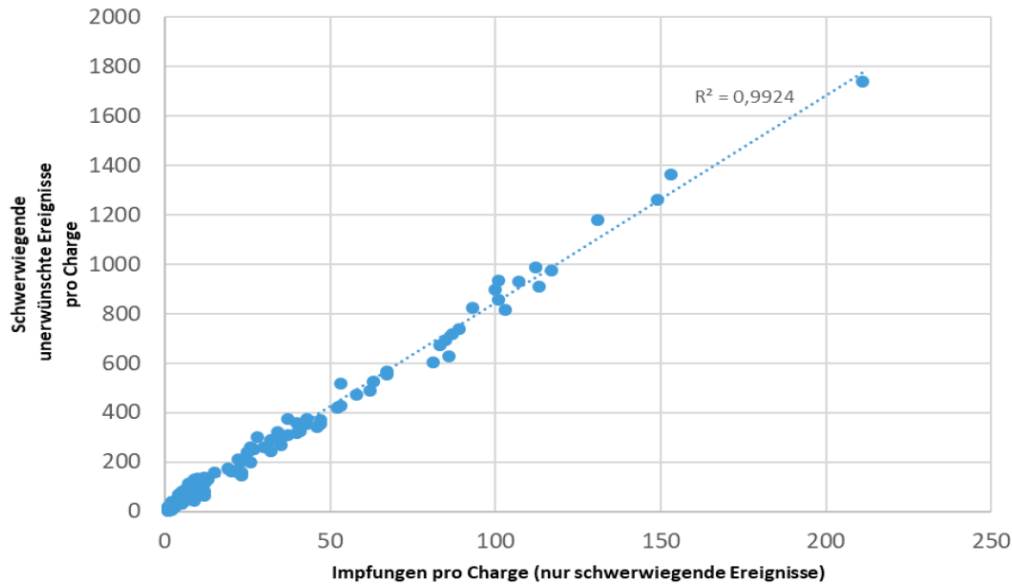


Abbildung 2: Anzahl der an SafeVac 2.0-Studienteilnehmende verabreichten Impfdosen einer bestimmten Comirnaty-Charge und Anzahl der per [SafeVac 2.0-App](#) nach Impfung mit einer Dosis aus dieser Charge gemeldeten und als schwerwiegend empfundenen unerwünschten Ereignisse (Stand 30.06.2023). Jeder Punkt bezieht sich auf die Anzahl der verabreichten Dosen in einer bestimmten Charge und die Anzahl der zu dieser Charge berichteten und als schwerwiegend empfundenen unerwünschten Ereignisse.

Auch hier zeigt sich die lineare Abhängigkeit: Je mehr Impfungen mit einer Charge erfolgten, umso mehr als schwerwiegend empfundene Ereignisse oder Ereignisse von besonderem Interesse wurden per SafeVac 2.0-App gemeldet. Es wurden also unter Berücksichtigung der Anzahl Impfstoffdosen pro Charge ebenfalls für keine Charge unverhältnismäßig viele unerwünschte Ereignisse registriert.

Es ist wichtig zu beachten, dass die berichteten Beschwerden in der SafeVac 2.0-Studie zunächst nur als unerwünschte Ereignisse registriert werden. Die Anzahl der berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der SafeVac 2.0-App-Studie basiert auf der Selbsteinschätzung der per SafeVac 2.0-App meldenden Person. Diese Selbsteinschätzungen werden bei der medizinischen Validierung und Registrierung als Verdachtsfallmeldungen durch die Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts ggf. korrigiert.

Einschränkend ist festzustellen, dass die Anzahl der per SafeVac 2.0-App gemeldeten unerwünschten Ereignisse für das Erkennen von Risiksignalen bezogen auf eine einzelne Charge zu gering ist. Für die aktuelle Fragestellung entscheidend ist jedoch, dass unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Anzahl Impfstoffdosen pro Charge keine chargenabhängige Häufung von per SafeVac 2.0-App gemeldeten unerwünschten Ereignissen erkennbar ist.

Weitere internationale Untersuchungen zur Frage einer möglichen chargenbezogenen Häufung von Verdachtsfallmeldungen

Vereinigtes Königreich

Bereits im Juni 2022 hat die Überwachungsbehörde des Vereinigten Königreichs (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) ihre Auswertung des Spontanmeldesystems (Yellow Card) und die daraus resultierende Antwort zur Frage eines Zusammenhangs von Nebenwirkungs-Verdachtsfallmeldungen mit bestimmten COVID-19-Impfstoffchargen im Rahmen einer Anfrage nach dem "Freedom of Information Act" veröffentlicht.¹ Aus diesen Auswertungen ergeben sich keine auf einzelne Chargen bezogene Sicherheitsbedenken.

Dänemark

Der am 30.03.2023 veröffentlichte Research Letter "Batch dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19-vaccine" von Schmeling et al. [1] beschreibt Hinweise auf eine chargenbezogene Häufung von Verdachtsfällen zu Nebenwirkungen nach Impfung mit dem mRNA-Impfstoffprodukt Comirnaty in den Daten des Spontanerfassungssystems der dänischen Überwachungsbehörde für Impfstoffsicherheit. Diese Analyse erfolgte allerdings nicht im Auftrag der dänischen Behörde.

In ihrer Veröffentlichung beschreiben Schmeling et al. [1], dass es basierend auf der Analyse der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Comirnaty-Impfung signifikante Unterschiede in der Anzahl und dem Schweregrad der berichteten unerwünschten Ereignisse pro Comirnaty-Impfstoffcharge gäbe. Grundlage für diese Aussage ist eine Auswertung der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (Spontanerfassungssystem) nach Comirnaty-Impfung in Dänemark.

Ca. 80 Prozent der in der Auswertung dargestellten, gemeldeten unerwünschten Ereignisse sind "nicht schwerwiegend" und betreffen insbesondere die aus den klinischen Prüfungen bekannte Reaktogenität und die typischen kurzzeitigen Impfreaktionen, die ohne Nachwirkungen innerhalb weniger Tage nach Impfung abklingen.

Anmerkungen zu der Publikation von Schmeling et al. [1]

Das Paul-Ehrlich-Institut weist darauf hin, dass Publikationen in Form eines Research Letter einzelne Forschungsergebnisse, Beobachtungen oder Feldberichte beschreiben. Im Hinblick auf Detaillierungsgrad und Bearbeitungstiefe sind Research Letters nicht mit sogenannten Originalarbeiten vergleichbar, in denen originäre Forschungsergebnisse dargestellt werden.

¹ www.gov.uk/government/publications/freedom-of-information-responses-from-the-mhra-week-commencing-6-june-2022 => FOI 22/661 plus Anhänge 1 bis 3

In der veröffentlichten Auswertung von Schmeling et al. [1] finden sich methodische Mängel, die die Aussagekraft der Ergebnisse stark einschränken.

So wurde bei den Analysen der gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen weder

- nach der Dosis der Impfung (Erst-, Zweit- oder Drittimpfung),
- nach dem Intervall zwischen Impfung und Nebenwirkung,
- noch nach Alter und Geschlecht der geimpften Personen stratifiziert.

Diese Parameter wären jedoch für die Beurteilung der berichteten statistischen Korrelation wesentlich.

Bei einer retrospektiven Auswertung von gemeldeten Nebenwirkungsverdachtsfällen nach Impfung muss immer berücksichtigt werden, dass aufgrund verschiedener Einflüsse, zu denen u.a. auch eine erhöhte Medienaufmerksamkeit zählt, die Anzahl der berichteten Ereignisse pro Zeitraum sehr stark variieren kann (sog. Reporting Bias).

In einer groß angelegten und sich über einen langen Zeitraum von mehr als zwei Jahren erstreckenden, bevölkerungsweiten Impfkampagne, wie es in der SARS-CoV-2-Pandemie der Fall war, sind einzelne Chargen von Impfstoffen unterschiedlich lange verfügbar. Mögliche Gründe dafür sind die Anzahl der Dosen pro Charge, die je nach Herstellungsort variieren kann, Änderungen in den Impfeempfehlungen, die Verfügbarkeit unterschiedlicher Impfstoffprodukte, die erst nach und nach zugelassen wurden, sowie das sich verändernde Infektionsgeschehen. Werden bestimmte Ereignisse auf Basis der Anzahl von Fällen in den Medien zu Zeitpunkten berichtet, in denen sehr viele Impfungen verabreicht werden, kann dies ggf. zu einer Verzerrung der Sachlage insbesondere hinsichtlich der Häufigkeit der Meldung solcher Ereignisse führen. In der Auswertung von Schmeling et al. [1] wurde beispielsweise nicht berücksichtigt, dass Auffrischungsimpfungen vermutlich durch die damit einhergehende erneute Stimulation des bereits aktivierten Immunsystems in manchen Fällen mit einer erhöhten Rate von unerwünschten Ereignissen verbunden sein können. Einige COVID-19-Impfstoffchargen wurden sowohl für die Grundimmunisierung wie auch für Auffrischungsimpfungen verwendet.

Weitere Kommentare zu methodischen Schwächen der Veröffentlichung und der durchgeführten Analyse von Schmeling et al. [1], die vom Paul-Ehrlich-Institut ebenfalls festgestellt wurden, wurden in derselben Zeitschrift in einer weiteren Publikation veröffentlicht. [2]

Literatur

- [1] Schmeling, M et al.: Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine European Journal of Clinical Investigation 2023; 53(8) e13998
<https://doi.org/10.1111/eci.13998>
- [2] Borja Somovilla del Saz: Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine European Journal of Clinical Investigation 2023 epub ahead of print e 14050 <https://doi.org/10.1111/eci.14050>

