

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Martin Sichert, Kay-Uwe Ziegler,  
Dr. Christina Baum, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der AfD  
– Drucksache 20/5074 –**

### **Evaluierung klinischer Studien als Grundlage der Zulassung von COVID-19- Impfstoffen**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Die mit Abstand am häufigsten in Deutschland verabreichten COVID-19-Impfstoffe sind die Produkte Comirnaty des Herstellers BioNTech/Pfizer und Spikevax des Herstellers ModernaTX, welche auf einer mRNA-Technologie basieren, die, bis auf diese Impfstoffe, bisher nicht zur Anwendung am Menschen zugelassen wurden.

Wesentlich für die Entscheidung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), eine Empfehlung zur Zulassung dieser Präparate abzugeben ([www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/12/21/ema-empfehl-die-zulassung-des-ersten-corona-impfstoffs-in-der-eu](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/12/21/ema-empfehl-die-zulassung-des-ersten-corona-impfstoffs-in-der-eu); [www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/01/06/ema-empfehl-zulassung-fuer-corona-impfstoff-von-moderna](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/01/06/ema-empfehl-zulassung-fuer-corona-impfstoff-von-moderna)), und die entsprechende Entscheidung der Europäischen Kommission, den mRNA-Impfstoffen „Comirnaty“ (BNT162b2) des Herstellers BioNTech/Pfizer ([www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201221-europaeische-kommission-erteilt-zulassung-covid-19-impfstoff-biontech-pfizer-eu.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/201221-europaeische-kommission-erteilt-zulassung-covid-19-impfstoff-biontech-pfizer-eu.html)) und „Spikevax“ (mRNA-1273) des Herstellers Moderna in Deutschland eine bedingte Zulassung zu erteilen ([https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/ip\\_21\\_3](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/ip_21_3)), waren die Publikationen von Polack et al. 2020 ([www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577)) und Baden et al. 2021 ([www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389)).

Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) beteiligen sich in den Gremien der EMA und übernehmen häufig die Federführung zentraler Zulassungsverfahren für Impfstoffe und führen deren Sicherheitsüberprüfungen durch ([www.pei.de/DE/institut/pei-international/ema-inhalt.html](http://www.pei.de/DE/institut/pei-international/ema-inhalt.html)). Auf nationaler Ebene fällt die Zuständigkeit für die COVID-19-Impfstoffe auf das PEI ([www.pei.de/DE/regulation/zulassung-human/zulassung-human-node.html](http://www.pei.de/DE/regulation/zulassung-human/zulassung-human-node.html)).

Entscheidend für die Zulassung von Arzneimitteln ist ein positiv bewertetes Nutzen-Risiko-Verhältnis im beantragten Anwendungsgebiet für die spezifizierte Zielpopulation auf Basis der aktuellen Evidenzlage ([www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin2-2020\\_Artikel-Risikomanagementplan.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin2-2020_Artikel-Risikomanagementplan.pdf?__blob=publicationFile)).

Am 15. September 2022 hatte die EMA die Stellungnahme abgegeben und am 16. September 2022 öffentlich mitgeteilt, dass sie sich dafür ausspricht, die bedingte Zulassung der beiden Impfstoffe in eine reguläre umzuwandeln ([www.pharmazeutische-zeitung.de/regulaere-zulassung-fuer-covid-19-impfstoffe-135622/](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/regulaere-zulassung-fuer-covid-19-impfstoffe-135622/)). Die Europäische Kommission ist dieser Empfehlung am 10. Oktober 2022 gefolgt und hat dem Produkt Comirnaty des Herstellers BioNTech/Pfizer eine dauerhafte Zulassung erteilt ([https://ec.europa.eu/health/document/community-register/2022/20221010157165/dec\\_157165\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/document/community-register/2022/20221010157165/dec_157165_de.pdf)).

Kurz zuvor, Ende August 2022, haben der Experte für Arzneimittelsicherheit, Dr. Peter Doshi, et al. in der Fachzeitschrift „British Medical Journal“ eine Untersuchung veröffentlicht, in der die in den vorstehend erwähnten Studien von Polack et al. und Baden et al. erhobenen klinischen Daten einer Re-Analyse unterzogen wurden, indem die schwerwiegenden („serious“ entsprechend der Definition der U.S. Food and Drug Administration) Nebenwirkungen aus einer durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Zusammenstellung von besonderem Interesse für klinische Studien mit COVID-19-Impfstoffen ([www.bmj.com/content/376/bmj.o102](http://www.bmj.com/content/376/bmj.o102)) ausgewertet wurden. Dabei wurden im Gegensatz zu den Veröffentlichungen von Polack et al. und Baden et al. nur zweifach (vollständig) Geimpfte mit einer mindestens zweimonatigen Nachbeobachtungszeit berücksichtigt, während Polack et al. und Baden et al. auch einfach Geimpfte mit kürzerer Nachbeobachtung für das Gesamtergebnis heranzogen.

Das Ergebnis der Re-Analyse von Doshi et al. legt den entsprechend begründeten Verdacht nahe, dass das Risiko einer schweren Nebenwirkung höher war als der nachgewiesene Nutzen der Impfung. Dies gilt insbesondere für junge Menschen, bei denen das Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung besonders gering ist ([www.berliner-zeitung.de/gesundheit-oekologie/nebenwirkungen-wir-sehen-eine-absolute-risiko-erhoehung-durch-die-mrna-impfung-li.265003](http://www.berliner-zeitung.de/gesundheit-oekologie/nebenwirkungen-wir-sehen-eine-absolute-risiko-erhoehung-durch-die-mrna-impfung-li.265003)).

Der Epidemiologe und Sozialmediziner Dr. Ulrich Keil hält die Zwei-Monats-Daten für aussagekräftig genug, um hier intensiv nachzuforschen. Dafür müssten die Hersteller alle randomisierten Studiendaten offenlegen, das heißt Zugang zu den individuellen Teilnehmerdaten in Impf- und Placebogruppe gewähren. Diese Daten seien auch nach fast zwei Jahren des Impfens immer noch nicht zugänglich ([www.berliner-zeitung.de/gesundheit-oekologie/nebenwirkungen-wir-sehen-eine-absolute-risiko-erhoehung-durch-die-mrna-impfung-li.265003](http://www.berliner-zeitung.de/gesundheit-oekologie/nebenwirkungen-wir-sehen-eine-absolute-risiko-erhoehung-durch-die-mrna-impfung-li.265003)).

Der Virologe Dr. Alexander Kekulé hält es daher für die Aufgabe der Behörden, die Primärdaten einzufordern, und die der Hersteller, sie zu liefern ([www.welt.de/politik/deutschland/plus241385073/mRNA-Impfstoffe-Dass-die-Hersteller-die-Daten-nicht-herausruecken-ist-nicht-zu-rechtfertigen.html](http://www.welt.de/politik/deutschland/plus241385073/mRNA-Impfstoffe-Dass-die-Hersteller-die-Daten-nicht-herausruecken-ist-nicht-zu-rechtfertigen.html)).

Aus Sicht des Epidemiologen Dr. Klaus Stöhr wäre es angesichts der sich mehrenden Hinweise auf einen potenziell größeren Schaden als Nutzen des Impfstoffes für die jüngere Generation grob fahrlässig, den Hinweisen aus der Studie von Dr. Peter Doshi nicht systematisch nachzugehen ([www.welt.de/politik/deutschland/plus241385073/mRNA-Impfstoffe-Dass-die-Hersteller-die-Daten-nicht-herausruecken-ist-nicht-zu-rechtfertigen.html](http://www.welt.de/politik/deutschland/plus241385073/mRNA-Impfstoffe-Dass-die-Hersteller-die-Daten-nicht-herausruecken-ist-nicht-zu-rechtfertigen.html)).

Prof. Dr. Jörg Meerpohl, Direktor des Forschungsnetzwerks Cochrane Deutschland und Mitglied der Ständigen Impfkommision (STIKO), fordert die Herausgabe von Primärdaten der COVID-Impfstoffstudien von BioNTech/Pfizer und Moderna (<https://regionalheute.de/stiko-mitglied-verlangt-herausgabe-von-impfstoff-daten-1664882346/>).

Bereits am 5. April 2022 erschien als Vorabveröffentlichung (preprint) von Benn et al. eine Analyse von drei weiteren randomisierten klinischen Studien zu mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen. Die drei Studien stellen Daten zur Gesamtmortalität der Probanden – also betreffend alle Todesursachen, nicht nur Corona als Todesursache – zur Verfügung, und das Ergebnis der Analyse von Benn et al. war, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Probanden, die eine mRNA-Impfung gegen COVID-19 erhielten,

und solchen, die keine entsprechende Impfung erhielten, bestand. Die geimpften Teilnehmer der Studie hatten also gemäß der Interpretation der Studie durch die Fragesteller keinen Überlebensvorteil gegenüber den nicht geimpften Teilnehmern der Placebo-Gruppen ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4072489](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4072489)).

### Vorbemerkung der Bundesregierung

Im Rahmen der Zulassung von COVID-19-Impfstoffen sind seitens der pharmazeutischen Unternehmen umfangreiche Daten aus den klinischen Prüfungen vorzulegen, die gemäß den geltenden Anforderungen nach Guter Klinischer Praxis zu erheben waren. Während des behördlichen Zulassungsverfahrens für Arzneimittel werden die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten aus klinischen Prüfungen für diejenigen Anwendungsgebiete, für die die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegt werden sollen, nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse geprüft und bewertet.

Die Transparenz über durchgeführte klinische Studien ist von großer Bedeutung; sie dient der Patientensicherheit und trägt zur Qualitätssicherung bei. Der Forderung nach mehr Datentransparenz wird auf europäischer Ebene bereits Rechnung getragen.

In Einklang mit den Transparenzvorschriften der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), „European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use (EMA/144064/2019)“ vom 21. März 2019, werden auf der Internetseite <https://clinicaldata.ema.europa.eu> klinische Daten, die von pharmazeutischen Unternehmen im Zusammenhang mit dem Antrag auf eine zentrale Zulassung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels eingereicht wurden, veröffentlicht.

Zudem wurden mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln einheitliche Anforderungen an die Veröffentlichung von Daten aus klinischen Prüfungen festgelegt; die Verordnung gilt seit dem 31. Januar 2022. Die Ergebnisse aller klinischen Prüfungen, die in der Europäischen Union durchgeführt wurden, werden in einer EU-Datenbank öffentlich zugänglich sein.

Aus den weitreichenden Erfahrungen aus der Anwendung der COVID-19-Impfstoffe nach der Zulassung in der Bevölkerung wird das günstige Nutzen/Risiko-Verhältnis der zugelassenen mRNA COVID-19-Impfstoffe bestätigt.

Der ausführliche Bericht „Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) bietet einen umfassenden Überblick zu Impfquoten, Impfdurchbrüchen und daraus abgeleiteten Schätzungen zur Impfwirksamkeit. Er wird monatlich aktualisiert und steht auf den Internetseiten des RKI ([www.rki.de/covid-19-impfbericht](http://www.rki.de/covid-19-impfbericht)) gemeinsam mit den Datentabellen ([www.rki.de/covid19](http://www.rki.de/covid19) > Daten zum Download) zur Verfügung. Zusammengefasst kann weiterhin für Personen von einem sehr guten Impfschutz gegenüber einer schweren COVID-19-Erkrankung ausgegangen werden, insbesondere wenn den Empfehlungen zur Wahrnehmung der Auffrischimpfung nachgegangen und das Impfangebot wahrgenommen wurde. Weiterhin zeigt sich für ungeimpfte Personen aller Altersgruppen ein deutlich höheres Risiko für eine schwere Verlaufsform der COVID-19-Erkrankung als für Personen mit Auffrischimpfung.

1. Wurde die in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierte Re-Analyse von Dr. Peter Doshi et al. bei der in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierten Stellungnahme der EMA vom 15. September 2022 zur Zulassung der betreffenden COVID-19-Impfstoffe nach Kenntnis der Bundesregierung berücksichtigt, und wenn ja, warum wurde nach Kenntnis der Bundesregierung trotzdem eine Zulassung ohne spezifische Auflagen empfohlen (dazu gegebenenfalls bitte die entsprechende Risiko-Nutzen-Abwägung der EMA zitieren)?
2. Liegen dem PEI bzw. nach Kenntnis der Bundesregierung der EMA die in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierten sogenannten Primärdaten der Studien von Polack et al. und Baden et al., also alle randomisierten Studien-, das heißt individuellen Teilnehmerdaten in Impf- und Placebogruppe vor, und wenn ja, wurden diese Daten nach Kenntnis der Bundesregierung bei der in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierten Stellungnahme der EMA vom 15. September 2022 zur Zulassung der betreffenden COVID-19-Impfstoffe berücksichtigt (dazu gegebenenfalls bitte das Ergebnis der entsprechenden Datenauswertung der EMA zitieren)?
3. Hat die Bundesregierung bzw. haben die ihr untergeordneten Behörden im Falle der Kenntnis der o. g. Studien von Polack et al. und Baden et al. Maßnahmen unternommen, um die in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierten sogenannten Primärdaten der Studien, also alle randomisierten Studien-, das heißt, individuellen Teilnehmerdaten in Impf- und Placebogruppe, zu erhalten, und wenn ja, welche?
4. Wurde nach Kenntnis der Bundesregierung die in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierte Analyse von Benn et al. bei der in der Vorbemerkung der Fragesteller zitierten Stellungnahme der EMA vom 15. September 2022 zur Zulassung der betreffenden COVID-19-Impfstoffe berücksichtigt, und wenn ja, warum wurde nach Kenntnis der Bundesregierung trotzdem eine Zulassung ohne spezifische Auflagen empfohlen (dazu gegebenenfalls bitte die entsprechende Risiko-Nutzen-Abwägung der EMA zitieren)?

Die Fragen 1 bis 4 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Grundlage für die Zulassung von Arzneimitteln sind die verpflichtend einzureichenden umfangreichen Daten und Unterlagen, die zur Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erforderlich sind.

Wenn die nach Artikel 5 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln festgelegten spezifischen Auflagen erfüllt sind, kann der Ausschuss für Humanarzneimittel nach Bewertung aller Unterlagen die Empfehlung für die Erteilung einer Zulassung gemäß Artikel 14 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aussprechen.

Seit Erteilung der bedingten Zulassung (Zulassung mit Auflagen) Ende des Jahres 2020 bzw. Anfang des Jahres 2021 wurde das Sicherheitsprofil der Impfstoffe kontinuierlich überwacht. So wurden durch die Zulassungsinhaber monatlich aktualisierte Daten eingereicht und durch den zuständigen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA bewertet.

Zum Zeitpunkt der Entscheidung über eine Zulassung gemäß Artikel 14 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 lagen zudem Pharmakovigilanzdaten aus der breiten Anwendung der beiden COVID-19-mRNA-Impfstoffe vor, denen eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Sicherheit zukommt.

Im Übrigen wird auf die Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen.