

Das beschleunigte Zulassungsverfahren

Darum ging die Zulassung der COVID-19 Impfstoffe so schnell

Vielfach wird die „Teleskopierung“ bzw. die Zusammenlegung der klinischen Phasen als Grund für die extrem schnelle Entwicklung der COVID-19-Impfstoffe genannt. Einmal davon abgesehen, dass der Begriff als solcher fragwürdig ist (mit einem Teleskop schaut man in die Ferne), halte ich diese Sichtweise für irreführend.

Tatsächlich ließen Pfizer-Biontech ihre Placebo-kontrollierte („interventionelle“) Zulassungsstudie unter einer einzigen Prüfplannummer laufen, obwohl es mindestens 3 verschiedene Studien waren, die auch die 3 Phasen abbildeten. Soweit ich weiß, gingen AstraZeneca und Moderna nicht so vor.

Das Vorgehen von Pfizer-Biontech war außergewöhnlich; ich jedenfalls zweifle, ob dies für irgendjemand hilfreich oder zeitsparend war. Allerdings war es schon eine logistische Meisterleistung von Pfizer-Biontech, diese mit rund 44.000 Teilnehmern riesige Studie so rasch zu durchzuführen. Das hat aber nichts mit der Phasenzusammenlegung zu tun.

Meine Schätzung ist, dass man durch die Zusammenführung unter einer Prüfplannummer bzw. Studientitel höchstens 5 Tage gewonnen hat. Es ist aber auch durchaus möglich, dass man dadurch unterm Strich sogar Zeit verloren hat, und zwar weil alles für alle Beteiligten nur viel unübersichtlicher wurde.

Einspareffekt in der klinischen Forschung durch die angebliche Phasenzusammenlegung war fraglich bis vernachlässigbar.

Die **wesentlichen Einspareffekte** lagen ganz woanders!

1. Die EU hatte bereits im März oder April 2020 einen „Waiver“ für „Environmental Exposure Studies“ ausgesprochen. Gegen jede vorherige Sicherheitsüberlegungen. Das hat in der Größenordnung 1-3 Jahre gespart. Allerdings hätten mindestens die toxikologischen Studien parallel laufen können. Für mich unklar ist, ob das auch für die klinischen Studien gilt.
2. Vor Beginn der ersten klinischen Studie hätte man unbedingt warten müssen, bis wenigstens der erste toxikologische (Tox) Bericht vorlag, d.h. man hätte überhaupt erst ab etwa dem 10. Dezember 2020 mit der Exposition von Menschen beginnen dürfen. NB: Die FDA erteilte die Zulassung am Tag darauf. Dieser Fehler lag an der Gesetzes-widrigen Entscheidung von Klaus Cichotek, Leiter des deutschen Paul-Ehrlich-Instituts vom April 2020. Wer zwang ihn zu dieser Entscheidung?
Diese Fehlentscheidung sparte Pfizer-Biontech also mindestens 7 Monate. Hätte man ein *lege artis* Tox-Programm durchgeführt, hätte man wohl eher 12-15 Monate länger gebraucht.
3. Die Behörden hätten, wegen der modified RNA (modRNA, d.h. Austausch aller natürlichen Uridin-Funktionen im mRNA-Strang durch unnatürliches N₁-Methylpseudo-Uridin) die beiden modRNA-Produkte auf Arzneimittel hochstufen

müssen! Die Hersteller hätten dann also viel mehr Tox-Studien machen müssen, aber auch die humane Pharmakokinetik (PK) von Tozinameran (d.i. der Wirkstoff des Pfizer-Biontech-Impfstoffes) genau untersuchen müssen. Ich jedenfalls kenne keine PK-Studie zu den modRNA-Produkten. Die PK-Studien werden eigentlich immer vor den großen, sogenannten Phase-III-Studien, also der großen Placebo-kontrollierten Studie, bzw. kurz nach der Erst-Exposition am Menschen. Das Auslassen der PK-Studien dürfte ungefähr 2 bis 12 Monate eingespart haben. Allerdings hat man durch das Auslassen der PK-Studie auch alle diesbezüglichen Risiken umgangen. Denn diese Risiken hätten das Produkt killen können. Bis heute ist unklar, ob Tozinameran wenige Minuten, Stunden, Tage, Wochen oder Monate existiert und Spike-Proteine produzieren lässt. Ebenso ist unklar, wie sich das N¹-Methylpseudo-Uridin selbst verhält, ob es vielleicht sogar in irgendwo ins Genom einbaut wird.

Ich rechne also so: Eine lege-artis-Entwicklung hätte unter extrem optimistischen Bedingungen z.B. im März 2020 mit der Umweltstudie sowie einer Tox-Studie beginnen können. Frühestens (erneut unter extrem optimistischen Bedingungen) hätte man ab dem 10. Dezember 2020 Menschen in klinischen Studien exponieren dürfen. Die große Placebo-kontrollierte Studie hätte aber erst später, vielleicht im März 2021 beginnen dürfen (eigentlich kein sonderlich sinnvoller Zeitpunkt für eine Studie zu Impfungen gegen Atemwegserkrankungen). Man hätte rund 5 Monate später, wie auch bei der tatsächlichen Vorgehensweise, erste Ergebnisse gehabt. Also frühesten im August 2021 eine Einreichung bei den Behörden vornehmen können.

Unter etwas realistischeren Annahmen hätte man also rund 6-12 Monate drauf geben müssen.

4. Nach der Einreichung hätten sich die Behörden deutlich mehr Zeit lassen müssen. Es ging da vieles hoppla-hopp. Eigentlich wären 3 Monate bei den Behörden schon extrem schnell. Schnelligkeit geht zu Lasten der Sorgfalt. Es gab praktisch keine der üblichen Frage-Antwort-Runden (Deficiency Letters – Responses – Wrap-Up).

In der Regel ist ein wesentliches Problem das „upscaling“, also das Hochfahren der Produktion vom Labormaßstab über die Größenordnungen der klinischen Studien-Chargen hin zu den großen Produktions-Chargen; die waren in diesem Falle sogar noch größer als sonst. Beim Corminaty gab es offenbar massive Probleme: Anscheinend haben die Hersteller die Behörden regelrecht angebettelt, den eh schon niedrigen Mindestgehalt von 70% auf 50% zu senken. Auch der extrem breit erlaubte pH-Bereich von 6,9 bis 7,9, und dies bei einer gepufferten Lösung, spricht Bände zur kaum reproduzierbaren Qualität des Produktes. NB: Ein Upscaling kann ja frühestens nach der ersten Dosisfindungsstudie bzw. dessen Bericht richtig angegangen werden. Auch hier ging also alles viel zu schnell.

Es gibt noch jede Menge weiterer massiver Kritikpunkte an der viel zu schnellen Entwicklung, wie vor allem das Fehlen eines klinisch-relevanten Endpunktes zur Wirksamkeit. Ich verweise außerdem darauf, dass auch die toxikologischen

Fertilitätsuntersuchungen fragwürdig waren (möglicherweise falsches Tiermodell) und man da viel mehr hätte untersuchen müssen. Neben weiteren Tox-Studien z.B. auch in „interventionellen“ Studien unter Einhaltung von GCP. Die gibt es nicht, sondern nur qualitativ unzuverlässige (nicht-interventionelle) Beobachtungsstudien.

Mein Fazit

Das Zusammenlegen der klassischen "klinischen Phasen" hat so gut wie nichts an Zeitersparnis gebracht. Die wesentliche Zeitersparnis lag in der Umgehung gesetzlicher Bestimmungen, unter tätiger Mithilfe von Politik und Behörden.

Dadurch wurden erhebliche Abstriche bei der Sicherheit gemacht. Entscheidende Fragen, vor allem nach dem Schicksal der modRNA, zur Kanzerogenität oder zur Mutagenität bleiben nach wie vor offen. Umwelttoxizität fehlte völlig.

Durch die Sabotage vom März 2021, als Pfizer-Biontech und Moderna die Placebo-Gruppen auflösten, wurde nachhaltig das Belegen bzw. Widerlegen der längerfristigen klinischen Wirksamkeit und Sicherheit unmöglich gemacht. Die Tatsachen, dass die Behörden dieses eigenwillige Vorgehen der Hersteller nie sanktionierten, sondern inzwischen sogar noch die reguläre Zulassung aussprachen, verhindern jeglichen Druck auf die Hersteller, diese Daten noch jemals nachzuliefern.

Die Behörden haben durch die reguläre Zulassung praktisch keinen Hebel mehr, Druck auf die Hersteller auszuüben.