



PROF. DR. JUR. MARTIN SCHWAB

Danziger Straße 45b

33605 Bielefeld

Tel. 01577/4684535

martin.schwab.law@protonmail.com

Prof. Dr. Jur. Martin Schwab | Danziger Str. 45b | 33605 Bielefeld

An das
Bundesverwaltungsgericht
Simsonplatz 1
04107 Leipzig

Bielefeld, den 3. Juli 2022

**Verbundene
Wehrbeschwerdeverfahren
Hier: [REDACTED]
BVerwG 1 WB 5.22 und 1 W-VR 3.22
wg. Aufnahme COVID-19 Impfung
in Basisimpfschema der Bundeswehr**

gehe ich nachstehend auf das besondere Problemfeld der **Chargenfreigabe** ein. Zur Vorbereitung der Befragung des Vertreters des PEI halte ich es für angezeigt, das übliche Verfahren der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln einschließlich der Chargenfreigabe anhand der einschlägigen Regelungen summarisch darzustellen.

An die ordnungsgemäße Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln werden aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die Gesundheit der Menschen berechtigter Weise sehr hohe Anforderungen gestellt.

1. Herstellungserlaubnis zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln

Für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln gelten sehr hohe Sicherheitsanforderungen. Wie das Bundesgesundheitsministerium (im Folgenden auch: BMG) auf seiner Webseite unter

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/gmp.html>

darstellt, wurden zur Sicherstellung der Anforderungen an die Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen mit dem Ziel einer Prozessüberprüfung von der EU-Kommission die **Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice - GMP)** für Humanarzneimittel formuliert, die im **EU-GMP-Leitfaden** veröffentlicht sind. Auf der Webseite des BMG wird die deutsche Übersetzung des EU-GMP-Leitfadens zur Verfügung gestellt, auf deren Grundlage die nachfolgende Darstellung beruht.

Zum Nachweis füge ich einen Screenshot der Ausführungen auf der oben zitierten Webseite des BMG ein:

Die Anforderungen an die Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen mit dem Ziel einer Prozessüberprüfung sind von der Europäischen Kommission in den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für Humanarzneimittel formuliert. Ausführliche Leitlinien zur Auslegung dieser Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis werden im EU-GMP-Leitfaden veröffentlicht. Für Prüfpräparate, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, gelten die von der Europäischen Kommission festgelegten Grundsätze und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten.

Das Bundesministerium für Gesundheit stellt auf seiner Internetseite die [deutsche Übersetzung des EU-GMP-Leitfadens zur Verfügung](#).

In Deutschland ist die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen in der [Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung \(AMWHV\)](#) geregelt.

Dass die vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen eingehalten werden, wird bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen durch die zuständigen Behörden der Länder überwacht.

Quelle: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/gmp.html>

a) Ausschließliche Verwendung von Stoffen, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen

Gemäß § 55 Abs. 8 AMG dürfen nur Inhaltsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen:

§ 55 Abs. 8 AMG:

(8) Bei der Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Stoffe und die Behältnisse und Umhüllungen, soweit sie mit den Arzneimitteln in Berührung kommen, verwendet werden und nur Darreichungsformen angefertigt werden, die den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen.

Zur Sicherstellung, dass die Herstellung den „anerkannten pharmazeutischen Regeln“ entspricht wurden EU-weit und in Deutschland die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln unter Erlaubnisvorbehalt gestellt:

b) Erfordernis und Erteilung der Herstellungserlaubnis

Die Herstellung und der Import von Arzneimitteln und auch von Arzneimittelwirkstoffen bedarf einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 Abs. 1 AMG bzw. einer Einfuhrerlaubnis nach § 72 Abs. 1 AMG, wenn der Wirkstoff oder die Arzneimittel aus Drittländern von außerhalb der EU eingeführt wird.

§ 13 Abs. 1 / 72 Abs. 1 AMG lauten:

(1) Wer

1. Arzneimittel im Sinne des § 2 Absatz 1 oder Absatz 2 Nummer 1,

....

3. Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden,

.....

gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, / gewerbs- oder berufsmäßig aus Ländern, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder andere Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind, in den Geltungsbereich dieses Gesetzes einführen will /, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde.“

Die Tätigkeiten, die einer Herstellungserlaubnis bedürfen, sind in § 4 Abs. 14 AMG aufgelistet.

c) Definition der Herstellung

Dabei beginnt das Gesetz zunächst mit einer Definition der Herstellung. § 4 Abs. 14 AMG lautet:

„(14) Herstellen ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die **Freigabe**;...“ (Hervorhebung nicht im Original)

Der Hersteller, der die **Endfreigabe zum Inverkehrbringen** durchführt, bedarf daher der entsprechenden Herstellungserlaubnis.

Die Definition verdeutlicht aber auch, dass **sämtliche Herstellungsprozesse** im Rahmen der Gesamtherstellung eines Arzneimittels bis einschließlich der Freigabe zum Inverkehrbringen **einer Herstellungserlaubnis bedürfen**.

Auch die Rechtsprechung geht von einem weiten Herstellungsbegriff aus. Es müsse eine lückenlose Überwachung der an der Arzneimittelherstellung beteiligten Personen durch die nach dem AMG vorgesehenen Sicherungsmaßnahmen sichergestellt werden (so BVerwG, Az. 3 C 18/15 v. 17.8.2017, <https://www.bverwg.de/170817U3C18.15.0>)

Unter Rz. 19 führt das BVerwG aus:

„In der Rechtsprechung des Senats ist geklärt, dass angesichts der weiten Definition des Herstellens nach § 4 Abs.14 AMG nicht stets erst der letzte

*Herstellungsschritt vor dem Inverkehrbringen die Arzneimmitteleigenschaft des Erzeugnisses begründet. **Vielmehr gebietet der Schutzzweck des Gesetzes, nicht nur das abgabefertige Endprodukt als Arzneimittel einzuordnen, sondern bei einem mehrstufigen Herstellungsprozess auch bestimmte Vorstufen den Kontrollen und Anforderungen des Arzneimittelrechts zu unterstellen** (BVerwG, Urteil vom 3. März 2011 - [3 C 8.10](#) - Buchholz 418.32 AMG Nr. 60 Rn. 14 und Rn. 16).*“ Hervorhebung nicht im Original)

Weiterhin führt das BVerwG unter Rz. 20 aus:

*„(2) Das Bundesverwaltungsgericht hat in seiner bisherigen Rechtsprechung für die Unterscheidung zwischen Arzneimitteln und Vorprodukten, die selbst kein Arzneimittel sind, darauf abgestellt, ab welcher Verarbeitungsstufe die Bestimmung eines arzneilichen Anwendungszwecks möglich ist und erkennbar vorliegt. Danach ist die **Arzneimmitteleigenschaft eines Vorprodukts begründet, wenn bereits im Zeitpunkt seiner Herstellung eindeutig feststeht, dass seine künftige Zweckbestimmung ausschließlich darin besteht, durch Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper arzneilichen Zwecken zu dienen** (BVerwG, Urteil vom 3. März 2011 - [3 C 8.10](#) - Buchholz*

Der Hersteller muss gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 1 AMG eine „sachkundige Person“ zur Verfügung haben, die die im Gesetz in § 15 AMG näher definierten fachlichen Voraussetzungen erfüllt und gemäß § 19 AMG dafür verantwortlich ist, dass jede Charge des Arzneimittels nur dann freigegeben wird, wenn sichergestellt ist, dass die Herstellung und Prüfung des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften durchgeführt wurde, die Charge diesen Anforderungen entspricht und dies vor Inverkehrbringen von ihr für jede Charge „in einem fortlaufenden Register oder einem vergleichbaren Dokument“ bescheinigt wurde.

Gemäß § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG ist die Herstellungserlaubnis zu versagen, wenn

„6a. der Hersteller nicht in der Lage ist zu gewährleisten, dass die Herstellung oder Prüfung der Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik... vorgenommen wird.“

2. Grundsätze der Guten Herstellungspraxis - GMP

Die Regelungen des EU-GMP-Leitfadens sind durch die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellerverordnung (AMWHV) in Deutschland geltendes Recht.

Kapitel 1 des GMP-Leitfadens legt folgenden Grundsatz fest:

*„Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss Arzneimittel so herstellen, dass ihre **Eignung für den vorgesehenen Gebrauch gewährleistet** ist, sie, soweit anwendbar, den **Anforderungen der Arzneimittelzulassung** oder der*

Genehmigung der klinischen Prüfung **entsprechen** und die **Patienten keiner Gefahr wegen unzureichender Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit aussetzen**. Für die Erreichung dieses Qualitätszieles ist die Geschäftsleitung eines Unternehmens verantwortlich....“ (Hervorhebungen nicht im Original)

Beweis:

- EU-GMP-Leitfaden Kapitel 1, Pharmazeutisches Qualitätssystem, Grundsätze
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/Kapitel_1_Pharmazeutisches_Qualitaetssystem.pdf

a) **Herstellungsprozess und gleichbleibende Produktqualität gemäß GMP**

Das pharmazeutische Qualitätssystem des Herstellers muss gemäß Ziffer 1.4 danach u.a. sicherstellen, dass

*„(xv) Arzneimittel nicht verkauft oder ausgeliefert werden, bevor eine Sachkundige Person bescheinigt hat, dass **jede Herstellungscharge in Übereinstimmung mit der Arzneimittelzulassung** und allen anderen für die Herstellung, Prüfung und Freigabe von Arzneimitteln relevanten Vorschriften hergestellt und kontrolliert wurde“.*

Der Herstellungsprozess und das Monitoring sowie die Kontrolle der Herstellungsprozesse, der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und des End –(Fertig-)produktes müssen so ausgestaltet sein, dass ein **kongruenter Herstellungsprozess und gleichbleibende Produktqualität** gemäß Zulassungsdossier gewährleistet sind. Zu diesem Zweck muss bei der Entwicklung und der Herstellung des Arzneimittels u.a. auch gemäß Ziffer 1.4 gewährleistet sein, dass:

- *(viii) durch Entwicklung und Einsatz wirksamer Monitoring- und Kontrollsysteme ein Kontrollstatus eingeführt und aufrechterhalten ist für die Prozessdurchführung und Produktqualität;*
- *(ix) die Ergebnisse des Produkt- und Prozessmonitoring berücksichtigt werden bei der **Chargenfreigabe**, bei der Überprüfung von Abweichungen und mit Blick auf Vorbeugungsmaßnahmen, um eventuelle Abweichungen zukünftig zu verhindern;*
- *(x) alle notwendigen Prüfungen der Zwischenprodukte sowie alle weiteren Inprozesskontrollen und Validierungen durchgeführt werden.*

b) Qualitätskontrolle gemäß GMP

Neben dem Herstellungsprozess ist auch die Qualitätskontrolle Teil der Guten Herstellungspraxis (GMP-Leitfaden, Kapitel 1, Ziffer 1.9). Es muss u.a. sichergestellt werden, dass

- *„die Fertigprodukte die Wirkstoffe (enthalten), die qualitativ und quantitativ der Arzneimittelzulassung oder der Genehmigung der klinischen Prüfung entsprechen,die erforderliche Reinheit auf(weisen), sich in den richtigen Behältnissen (befinden) und ---- ordnungsgemäß gekennzeichnet (sind) (Ziffer 1.9 (v))“* und
- *„keine Produktchargevor der Zertifizierung durch eine Sachkundige Person, dass sie übereinstimmt mit den relevanten Genehmigungen in Einklang mit Anhang 16, für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben (wird). (Ziffer 1.9 (vii))“*

c) Kein Inverkehrbringen ohne Chargenzertifizierung des Fertigarzneimittels

Annex 16 des GMP-Leitfadens und auch § 16 der AMWHV legen verbindlich fest, dass **jede Charge eines Fertigproduktes** – im deutschen Arzneimittelgesetz ist dies das **„Fertigarzneimittel“** - durch eine sachkundige Person innerhalb der EU freigegeben werden muss, bevor sie für den Verkauf oder die Auslieferung innerhalb der EU oder zum Export freigegeben wird.

Das „Fertigarzneimittel“ wird in § 4 Abs. 1 AMG gesetzlich definiert als

*„.....Arzneimittel, die im Voraus hergestellt **und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden** oder andere zur Abgabe an Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung in sonstiger Weise ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt Fertigarzneimittel sind nicht Zwischenprodukte, die für eine weitere Verarbeitung durch einen Hersteller bestimmt sind.*

§ 16 der AMWHV regelt im Zusammenspiel mit dem GMP-Leitfaden die Anforderungen an die Freigabe zum Inverkehrbringen. Gemäß § 16 AMWHV darf die Freigabe durch die sachkundige Person des Herstellers nur dann erteilt werden, wenn

„1. das Herstellungsprotokoll und das Prüfprotokoll ordnungsgemäß unterzeichnet sind,

2. zusätzlich zu den analytischen Ergebnissen essenzielle Informationen wie die Herstellungsbedingungen und die Ergebnisse der Inprozesskontrollen berücksichtigt wurden, und

3. die Überprüfung der Herstellungs- und Prüfunterlagen die Übereinstimmung der Produkte mit ihren Spezifikationen, einschließlich der Endverpackung, bestätigt hat“.

Eine Freigabe zum Inverkehrbringen darf daher nur dann erfolgen, wenn eine Chargenzertifizierung des Fertigarzneimittels durch die sachkundige Person vorgenommen wurde und sichergestellt ist, dass die Herstellung und Prüfung des Fertigarzneimittels mit den Zulassungsunterlagen und der Zulassung sichergestellt ist.

d) Kontrolle im Rahmen der Chargenfreigabe

Welche Kontrollen im Rahmen der Chargenfreigabe durchzuführen sind ergibt sich im Grundsatz aus den Allgemeinen Grundsätzen des Annex 16. Es heißt dort:

Das Verfahren für die Chargenfreigabe umfasst:

- i.** Die Überprüfung der Herstellung und das Prüfen der Charge in Übereinstimmung mit den festgelegten Freigabeverfahren.

- ii.** Die Zertifizierung der Fertigproduktcharge durch eine sachkundige Person, die bestätigt, dass die Charge den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis und der entsprechenden Genehmigung für das Inverkehrbringen entspricht. Hierbei handelt es sich um die Qualitätsfreigabe der Charge.
- iii.** Die Überführung der Fertigproduktcharge in den verkaufsfähigen Bestand und/oder die Ausfuhr dieser Charge, wobei die Zertifizierung durch die sachkundige Person berücksichtigt werden sollte. Wenn diese Überführung in einer anderen Betriebsstätte als der stattfindet, in der die Zertifizierung durchgeführt wird, sollte diese Regelung in einer schriftlichen Vereinbarung zwischen den Betriebsstätten dokumentiert werden.

Durch die Kontrolle der Chargenfreigabe soll insbesondere Folgendes sichergestellt werden:

- i.** Die Charge wurde entsprechend den Anforderungen ihrer Genehmigung für das Inverkehrbringen hergestellt und geprüft.
- ii.** Die Charge wurde gemäß den Grundsätzen und Leitfäden der Guten Herstellungspraxis hergestellt und geprüft.
- iii.** Alle sonstigen relevanten gesetzlichen Vorgaben werden berücksichtigt.
- iv.** Wenn die Untersuchung eines Qualitätsmangels im Sinne von Kapitel 8 EudraLex, Band 4, Teil I oder der Rückruf einer Charge erforderlich ist, wird sichergestellt, dass alle sachkundigen Personen, die an der Zertifizierung oder Bestätigung² beteiligt waren, sowie alle relevanten Protokolle ohne weiteres identifiziert werden können.

Fazit:

Die Chargenfreigabe des Fertigarzneimittels, welches sich in der zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung befindet, erfordert die Prüfung, ob das Arzneimittel gemäß den Anforderungen der Zulassung sowie den GMP-Grundsätzen hergestellt und geprüft wurde und ob alle relevanten gesetzlichen Vorgaben berücksichtigt wurden.

3. Chargenfreigabe gemäß § 32 AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut

Während für das Inverkehrbringen eines Standard-Arzneimittels üblicherweise ausschließlich die Chargenfreigabe zum Inverkehrbringen durch die sachkundige Person des Zulassungsinhabers vorliegen muss, hat der Gesetzgeber in § 32 AMG Sonderanforderungen u.a. für Sera, Impfstoffe und Allergene festgelegt. Diese Klasse

von Arzneimitteln darf nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn zuvor die Chargenfreigabe durch das Paul-Ehrlich-Institut vorgenommen wurde. § 32 Abs. 1 AMG lautet:

*„(1) Die Charge eines Serums, eines Impfstoffes oder eines Allergens darf unbeschadet der Zulassung nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde freigegeben ist. Die Charge ist freizugeben, wenn eine **Prüfung (staatliche Chargenprüfung)** ergeben hat, dass die **Charge nach Herstellungs- und Kontrollmethoden, die dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, hergestellt und geprüft worden ist** und dass sie die **erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** aufweist. Die Charge ist auch dann freizugeben, soweit die zuständige **Behörde eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union nach einer experimentellen Untersuchung** festgestellt hat, dass die in Satz 2 genannten Voraussetzungen vorliegen.....“*

Aus dieser Vorschrift ergibt sich, dass für **jede** Charge der streitgegenständlichen „Impfstoffe“ im Rahmen einer experimentellen Untersuchung durch das PEI zu prüfen ist, ob die Qualität und die durch den Hersteller durchgeführten Kontrollen „dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“ entsprechen und durchgeführt worden sind und dass sie die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aufweisen müssen. Dass das PEI selbst experimentelle Untersuchungen durchführen muss, ergibt sich aus S. 3 des Abs. 1: Nur dann kann auf experimentelle Untersuchungen verzichtet werden, wenn eine „*Behörde eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Union nach einer experimentellen Untersuchung*“ die Übereinstimmung der Charge mit GMP-Grundsätzen und dem Inhalt des Zulassungsdossiers geprüft habe.

Das PEI macht auf seiner Webseite Erklärungen zum Umfang der Chargenprüfung bei mRNA-Injektionen.

- Auf die Frage, **WIE mRNA-Injektionen** experimentell geprüft werden, wird geantwortet:

*„Bei der Chargenprüfung wird die **Identität**, die **Menge** und **Konzentration** sowie die **Integrität der im Impfstoff enthaltenen RNA** untersucht. Zusätzlich wird der **Anteil der RNA bestimmt, der in Lipidpartikeln verpackt** ist. Zudem wird das **Aussehen** des Impfstoffs geprüft.“*

Das PEI prüft daher

- Identität
- Menge
- Konzentration
- Integrität der mRNA

- Anteil der in Lipidnanopartikeln verpackten RNA und
- Aussehen des Impfstoffs.

Dies ist ein Screenshot der PEI-Webseite

<https://www.pei.de/DE/service/faq/coronavirus/faq-coronavirus-node.html>

Wie werden die mRNA-Impfstoffe konkret experimentell geprüft?

Bei der Chargenprüfung wird die Identität, die Menge und Konzentration sowie die Integrität der im Impfstoff enthaltenen RNA untersucht. Zusätzlich wird der Anteil der RNA bestimmt, der in Lipidpartikeln verpackt ist. Zudem wird das Aussehen des Impfstoffs geprüft.

Diese experimentellen Prüfungen sind im Rahmen der Chargenfreigabe – wie oben dargestellt – an dem Fertigarzneimittel vorzunehmen. Fertigarzneimittel ist im Falle von Comirnaty das Konzentrat bzw. die Injektionsdispersion in der zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung, somit in der Mehrdosisdurchstechflasche befindet. Zu den Einzelheiten wird unter Ziffer 4 vorgetragen.

Offensichtlich findet **KEINE Prüfung auf Verunreinigungen** statt.

4. Zugelassene Verkaufspackungen für Comirnaty

Gemäß Angaben in der AMICE-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte **Chargenfreigabe** – BfArM – sowie des PEI steht das Fertigarzneimittel „Comirnaty“ für Erwachsene in folgenden Ausführungen zur Verfügung:

- Comirnaty 30 µg/ Dosis Injektionsdispersion – Stärke 100 µg / ml – 1 Faltschachtel à 195 Mehrdosisdurchstechflaschen à 2,25 ml
- Comirnaty 30 µg/ Dosis Injektionsdispersion – Stärke 100 µg / ml – 1 Faltschachtel à 10 Mehrdosisdurchstechflaschen à 2,25 ml
- Comirnaty 30 µg/ Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion – Stärke 500 µg / ml – 1 Faltschachtel à 195 Mehrdosisdurchstechflaschen à 0,45 ml Konzentrat

Beweis:

- Anlagenkonvolut BF-MS 72, 73, 74 mit je 1 Ausdruck aus der AMICE-Arzneimitteldatenbank von BfArM und PEI vom 29.6.2022

Die vom PEI zu prüfenden Fertigarzneimittel sind daher

- Comirnaty 30 µg/ Dosis **Injektionsdispersion in Mehrdosendurchstechflaschen à 2,25 ml** in einer Packungsgröße von 195 bzw. 10 Mehrdosendurchstechflaschen bzw.
- Comirnaty 30 µg/ Dosis **Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion in Mehrdosendurchstechflaschen à 0,45 ml**

Beweis:

- Anlagenkonvolut mit je 1 Ausdruck aus der AMICE-Arzneimitteldatenbank von BfArM und PEI vom 29.6.2022, wie vor

5. Qualitätsprobleme von Comirnaty zum Zeitpunkt der Zulassungserteilung im Dezember 2020

Wesentlich für die Wirksamkeit von Comirnaty ist die Reinheit und Integrität des Wirkstoffes „Tozinameran“. Gemäß Ziffer 2 der Produktinformation ist Tozinameran

*„eine einzelsträngige, 5'-gekapselte Boten-RNA (mRNA), die unter Verwendung einer zellfreien in-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird **und das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert.**“*
(Hervorhebung nicht im Original)

Beweis:

- Produktinformation für Comirnaty in deutscher Sprache als Anlage ...

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf

Charakteristisch für den Wirkstoff ist daher, dass er das Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert. Dass Tozinameran das Spike (S)-Protein kodiert, setzt voraus, dass die sich im Fertigarzneimittel befindende mRNA **intakt** ist.

Aus dem Beurteilungsbericht der Europäischen Arzneimittelagentur EMA ergibt sich, dass zum Zeitpunkt der Zulassungserteilung zahlreiche Qualitätsprobleme bei der Herstellung und Prüfung von Comirnaty noch nicht gelöst waren. Das schlug sich nieder in den Besonderen Bedingungen der bedingten Zulassung.

Von besonderer Bedeutung waren die **mRNA-Integrität – somit der Gehalt an intakter mRNA – sowie die mRNA-Identität (Frage der mRNA-Spezies)**. Diese sind

nach Auffassung der EMA sog. „Critical Quality Attributes“, CQAs, somit kritische Qualitätskriterien und waren weder zum Zeitpunkt der Zulassungserteilung noch zum Zeitpunkt der Verlängerung der Zulassung abschließend geklärt.

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA vom 19.2.2021, S. 36 ff., auszugsweise beigelegt als Anlage BF-MS 75. . Kompletteversion abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Beurteilungsbericht der EMA zur Zulassungsverlängerung, erstmalig veröffentlicht am 15.11.2021, S. 4 ff., auszugsweise beigelegt als Anlage BF-MS 76. Kompletteversion abrufbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0046-epar-assessment-report-renewal_en.pdf.

Dass es sich um kritische Qualitätskriterien handelt ergibt sich aus den Kommentaren der EMA zu diesem Qualitätsproblem. So bestand die EMA darauf, dass die

- Identität der mRNA Spezies und
- der Gehalt an intakter mRNA,

die sich jeweils im Fertigprodukt und im Wirkstoff befindet, definitiv bestimmt werden.

Ebenso sollte durch den Antragsteller nachgewiesen werden, dass ausgeschlossen ist, dass durch abweichende mRNA-Spezies oder abgeschnittene – nicht intakte – mRNA andere Proteine kodiert werden, die möglicherweise aufgrund der Ähnlichkeit mit menschlichen Proteinen zu Autoimmunerkrankungen führen könnten.

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA zur Zulassungsverlängerung, erstmalig veröffentlicht am 15.11.2021, S. 4 ff., Anlage BF-MS 76.

Aus diesen Darlegungen der EMA ergibt sich,

dass nur intakte mRNA garantiert, dass tatsächlich das Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert wird. Ebenso wird das Spike (S)-Protein von SARS-Cov-2 nur von der in den Spezifikationen beschriebenen mRNA-Spezies kodiert.

Befindet sich abgeschnittene, nicht intakte mRNA und / oder andere mRNA-Spezies im Wirkstoff, handelt es sich nicht um Tozinameran.

Im Einzelnen handelte es sich insbesondere um folgende Problematiken:

a) Identität der mRNA-Spezies, die sich im Fertigprodukt befinden

Es müssen laut EMA Beurteilungsbericht vom 19.2.2021, S. 36 ff folgende Fragen geklärt werden:

- Ist zusätzlich zur mRNA, die das Spike-Protein inkodiert noch weitere mRNA-Spezies im Fertigprodukt enthalten, die andere Proteine inkodieren? Die **Identität der mRNA-Spezies und der abgeschnittenen mRNA** müssen geklärt werden.

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA vom 19.2.2021, S. 36 f., Anlage BF-MS 75.
- Besteht **Übereinstimmung zwischen übersetzten (gebildeten) Proteinen (andere als das beabsichtigte Spike-Protein) und menschlichen Proteinen**, die aufgrund molekularer Nachahmung **möglicherweise einen Autoimmunprozess** hervorrufen können?

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA vom 19.2.2021, S. 37 f., Anlage BF-MS 75.

Es stellt sich insgesamt die Frage:

Könnte es sein, dass andere Proteine als das Spike-Protein gebildet werden, die aufgrund der molekularen Nachahmung Autoimmunprozesse hervorrufen können? Diese Frage ist umso dringlicher, als in den Nebenwirkungen häufig neu auftretende Autoimmunprozesse zu verzeichnen sind.

b) Gehalt an intakter mRNA in Wirkstoff und Fertigprodukt

Die mRNA-Integrität – somit der Gehalt an intakter mRNA – sowie die mRNA-Identität sind nach Auffassung der EMA sog. „Critical Quality Attributes“, CQAs, somit kritische Qualitätskriterien. Das bedeutet, dass die Wirksamkeit der Injektion wesentlich von der Integrität der mRNA abhängig ist. Dies wiederum bedeutet, dass geklärt werden muss:

wie hoch die **mRNA-Integrität, somit der Gehalt an intakter mRNA** in Bezug auf die 5'cap-Spiegel und Vorhandensein des Poly (A) Schwanzes ist;

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA für die Verlängerung veröffentlicht 15.11.2021, S. 5, Anlage BF-MS 76.

- Die Akzeptanzkriterien bzgl. mRNA-Integrität und Polydispersität für den Wirkstoff und das Fertigarzneimittel müssen überarbeitet werden.
- Passende Kontrollmethoden müssen entwickelt werden

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA vom 19.2.2021, S. 37 f, Anlage BF-MS 75.

c) Lipid-bedingte Verunreinigungen

Im Fertigarzneimittel waren Verunreinigungen entdeckt worden, von denen vermutet wurde, dass es sich um lipid-bedingte Verunreinigungen handelte. Dies war seitens BioNTech zu analysieren und klären.

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA vom 19.2.2021, S. 38 ff., Anlage BF-MS 75.

d) Kongruente Herstellung und Ausschluss von Verunreinigungen der Lipid-Nanopartikel ALC-0315 und ALC-0159

Die Herstellung und Qualitätskontrolle einschließlich der Kontrollmethoden und Verunreinigung der Lipidnanopartikel ALC-0315 und ALC-0159 waren zu klären.

Beweis:

- Beurteilungsbericht der EMA vom 19.2.2021, S. 38 ff., Anlage BF-MS 75

6. Produktspezifikationen des Konzentrats Comirnaty 30 µg/ Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion – Stärke 500 µg / ml – 1 Faltschachtel à 195 Mehrdosendurchstechflaschen à 0,45 ml Konzentrat

a) Chargengröße

Vor der Abfüllung der Mehrdosendurchstechflaschen mit 0,45 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion werden zunächst 139 l Bulk des Konzentrats Comirnaty 30 µg/ Dosis hergestellt.

Aus dieser 139 l Bulklösung werden Mehrdosendurchstechflaschen einer Größe von 2 ml mit jeweils 0,45 ml Konzentrat abgefüllt. Dabei muss die Menge an **Wirkstoff** (Tozinameran) - entsprechend **intakter mRNA**, die für die Spike-Protein kodiert – **in jeder Mehrdosendurchstechflasche à 0,45 ml exakt 225 µg** betragen.

Zur Erstellung der Injektionsdispersion zur Verabreichung wird der 2 ml Mehrdosendurchstechflasche 1,8 ml Natriumchlorid-Injektionslösung hinzugefügt. **Die 2 ml Mehrdosendurchstechflasche enthält dann 2,25 ml.** Nach Verdünnung des Konzentrats werden der Mehrdosendurchstechflasche 6 Dosen à 0,3 ml entnommen. Jede aus dem Mehrdosensbehälter verabreichte Dosis muss einen Gehalt an **Wirkstoff** (Tozinameran) - entsprechend **intakter mRNA**, die für die Spike-Protein kodiert – von **exakt 30 µg** enthalten.

Beweis:

- Comirnaty Produktinformation deutsch, Ziffer 6.5 und 6.6, Anlage BF-MS 77.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf

Alles Andere würde dem Inhalt der Zulassung widersprechen und wäre somit nicht GMP-konform!

Zum Beweis der Tatsache, dass für die Chargengröße von 139 l Bulk des Konzentrats Comirnaty 30 µg/ Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion 37,6 l Wirkstoff zusammen mit den anderen Ingredienzien in einen 139 l großen Behälter abgefüllt und aus diesem **139 l** großen Behälter für das Konzentrat jeweils 0,45 ml Konzentrat in Mehrdosendurchstechflaschen abgefüllt werden, wird beantragt, dem im Termin zur mündlichen Verhandlung erscheinenden sachverständigen Zeugen des Paul-Ehrlich-Instituts aufzugeben, zum nächsten Termin zur mündlichen Verhandlung am 06.07.2022 den „Rapporteurs Rolling Review“ vom 19.11.2020 aus der Zulassungsakte Comirnaty 30 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion, Zul. Nr. EU/1/20/1528/001 mitzubringen, damit aus diesem verlesen werden kann:

S. 140

“The target drug product batch size is 139 L (approximately 309 000 vials).”

sofern von einer Verlesung nicht nach § 23a WBO i. V. m. § 91 Abs. 1 WDO u. § 249 Abs. 2 StPO abgesehen wird oder die Beweistatsache so behandelt werden kann, als wäre sie wahr.

b) Gehalt intakter mRNA im Fertigprodukt ≥ 50 %

Zum Beweis der Tatsache, dass gemäß Spezifikation für das Fertigprodukt Comirnaty 30 µg/ Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion der Gehalt an intakter mRNA mit $\geq 50\%$ festgelegt ist, wird beantragt, dem im Termin zur mündlichen Verhandlung erscheinenden sachverständigen Zeugen des Paul-Ehrlich-Instituts aufzugeben, zum nächsten Termin zur mündlichen Verhandlung am 06.07.2022 den „Rapporteurs Rolling Review“ vom 19.11.2020 aus der Zulassungsakte Comirnaty 30 Mikrogramm Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion, Zul. Nr. EU/1/20/1528/001 mitzubringen, damit aus diesem verlesen werden kann

S. 163:

Die Spezifikationen der Zusammensetzung des Fertigproduktes in Tabelle P.5-1 „Drug Product Specifications“

Zeile: „*RNA-Integrity ... $\geq 50\%$ intact RNA.*“

sofern von einer Verlesung nicht nach § 23a WBO i. V. m. § 91 Abs. 1 WDO u. § 249 Abs. 2 StPO abgesehen wird oder die Beweistatsache so behandelt werden kann, als wäre sie wahr.

c) Gehalt an Wirkstoff in einer Mehrdosendurchstechflasche

Zum Beweis der Tatsache, dass gemäß Zulassung für das Fertigprodukt Comirnaty 30 µg/ Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion, eine Mehrdosendurchstechflasche einen Gehalt von exakt 225 µg Tozinameran (Wirkstoff) enthalten muss, wird im nächsten Termin zur mündlichen Verhandlung am 06.07.2022 der Abschnitt „Wirkstoffe“ aus den Auszügen aus der AMICE-Arzneimitteldatenbank von BfArM und PEI vom 29.6.2022 zu

- Comirnaty 30 µg/ Dosis Injektionsdispersion – Stärke 100 µg / ml – 1 Faltschachtel à 195 Mehrdosendurchstechflaschen à 2,25 ml
- Comirnaty 30 µg/ Dosis Injektionsdispersion – Stärke 100 µg / ml – 1 Faltschachtel à 10 Mehrdosendurchstechflaschen à 2,25 ml
- Comirnaty 30 µg/ Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion – Stärke 500 µg / ml – 1 Faltschachtel à 195 Mehrdosendurchstechflaschen à 0,45 ml Konzentrat

verlesen werden, sofern von einer Verlesung nicht nach § 23a WBO i. V. m. § 91 Abs. 1 WDO u. § 249 Abs. 2 StPO abgesehen wird oder die Beweistatsache so behandelt werden kann, als wäre sie wahr.

Im Rahmen der Befragung des PEI-Vertreters für die Chargenfreigabe ist daher u.a. zu klären

- **ob in jeder Mehrdosendurchstechflasche der Gehalt von 225 µg Tozinameran in Form intakter mRNA enthalten ist, die das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert,**
- **ob in jeder Dosis der Gehalt von 30 µg Tozinameran in Form intakter mRNA enthalten ist, die das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert.**

Um die Aussagen des PEI-Vertreters im Termin zur mündlichen Verhandlung nachvollziehen zu können, wird angeregt, den PEI-Vertreter aufzufordern

- **eine Liste sämtlicher seit dem 27.12.2020 geprüften Chargen Comirnaty 30 µg Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung UND Comirnaty 30 µg Injektionslösung sowie**
- **die dazugehörigen Chargenfreigabeprotokolle mit den Testmethoden und Testergebnissen**

mitzubringen und zur Einsicht der Prozessbeteiligten und des Gerichts zur Verfügung zu stellen. Anderenfalls lassen sich die Aussagen des PEI-Vertreters nicht verifizieren.

Prof. Dr. Martin Schwab