

DER QUARTALSBERICHT DES DEUTSCHEN „HOFFNUNGSTRÄGERS“ LIEST SICH WIE DIE ANKÜNDIGUNG EINER KATASTROPHE

entdeckt bei www.corodok.de, bearbeitet von Wolfgang Jeschke

In ihrem [Quartalsbericht](#) zum 30. September 2020 führt die Firma „BioNTech SE“ auf dutzenden Seiten finanzielle und medizinische Risiken für ihr Impfstoffprogramm auf. Sie interessieren offenbar weder die Öffentlichkeit noch die Zulassungsbehörden. Die erstaunlich schnelle Festlegung von Medien, Behörden und Regierungen auf ein „sicheres Produkt“ sind angesichts dieses Katalogs erschreckend – hier einige Auszüge aus dem Quartalsbericht. Die Auszüge sind *kursiv* gesetzt.

Unseres Wissens gibt es derzeit keinen Präzedenzfall, in dem eine mRNA-basierte Immuntherapie, wie die, die wir entwickeln, von der FDA, der Europäischen Kommission oder einer anderen Zulassungsbehörde irgendwo auf der Welt zum Verkauf zugelassen wurde... [Zulassungsstellen könnten] unsere mRNA-basierten Produktkandidaten als neue Arzneimittel, nicht als Biologika oder Gentherapie-Arzneimittel, betrachten und andere Zulassungsanträge verlangen...

Kein Präzedenzfall für zugelassenen mRNA-Produkte bekannt

1

Die von uns entwickelten Produktkandidaten *könnten nicht oder nur mäßig wirksam sein oder unerwünschte oder unbeabsichtigte Nebenwirkungen, Toxizitäten oder andere Eigenschaften aufweisen*, die eine Marktzulassung ausschließen oder die kommerzielle Nutzung verhindern oder einschränken könnten.

Als potenzielle neue Kategorie von Therapeutika sind unseres Wissens bisher keine mRNA-Immuntherapien von der FDA, der EMA oder einer anderen Zulassungsbehörde zugelassen worden. Die erfolgreiche Entdeckung und Entwicklung von mRNA-basierten (und anderen) Immuntherapien durch uns oder unsere Kooperationspartner ist höchst ungewiss und hängt von zahlreichen Faktoren ab, von denen viele außerhalb unserer oder ihrer Kontrolle liegen. Bis heute gibt es kein kommerzielles mRNA-basiertes Produkt. Unsere Produktkandidaten, die in den frühen Phasen der Entwicklung vielversprechend erscheinen, könnten aus vielen Gründen nicht vorankommen, Verzögerungen in der Klinik oder klinischen Warteschleifen erfahren oder den Markt nicht erreichen...

Derzeit wird mRNA von der FDA als Gentherapieprodukt angesehen. Im Gegensatz zu bestimmten Gentherapien, die die Zell-DNA irreversibel verändern und bestimmte Nebenwirkungen verursachen können, sind mRNA-basierte Medikamente so konzipiert, dass sie die Zell-DNA nicht irreversibel verändern. Nebenwirkungen, die bei anderen Gentherapien

beobachtet werden, könnten sich jedoch trotz der Unterschiede im Mechanismus negativ auf die Wahrnehmung von Immuntherapien auswirken. **Da bisher kein mRNA-basiertes Produkt zugelassen wurde, ist der Zulassungsweg in den USA und möglicherweise in anderen Ländern ungewiss.** Der Weg für eine individualisierte Therapie, wie unsere mRNA-basierte Immuntherapie iNeST, bei der jeder Patient eine andere Kombination von mRNAs erhält, bleibt besonders ungeklärt...

Möglicherweise keine Aussagekraft für die Sicherheit

Unabhängig von der Variante, die wir für die Phase 2b/3 ausgewählt haben, können wir nicht garantieren, dass die Ergebnisse späterer Datenanalysen und -bekanntmachungen mit den Daten übereinstimmen, die wir zuvor veröffentlicht haben. Die Gesamtzahl der in Phase 1 untersuchten Patienten ist im Vergleich zu der Anzahl, die wir in Phase 2b/3 untersuchen wollen, gering und ist möglicherweise nicht aussagekräftig für die Sicherheit oder Immunogenität von BNT162 in einer größeren und vielfältigeren Patientenpopulation im klinischen Umfeld oder bei der Kommerzialisierung. Ebenso wurden die Proben von Rekonvaleszenten oder Blutproben von Personen, die sich von COVID-19 erholt haben, die zum Vergleich der Antikörperspiegel von Probanden, die BNT162 in klinischen Studien der Phase 1 erhalten, verwendet wurden, von einer kleinen Anzahl von Personen entnommen und sind möglicherweise nicht repräsentativ für die Antikörperspiegel in einer breiteren Population von Personen, die sich von COVID-19 erholt haben. Zukünftige Ergebnisse in klinischen Studien mit BNT162 könnten im Vergleich zu den Antikörperspiegeln in anderen Proben von Rekonvaleszenten weniger positiv ausfallen.

Da die Assays zur Messung und Analyse der Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen erst kürzlich entwickelt wurden und sich noch weiterentwickeln, sind die in unseren Phase 1/2-Studien beobachteten Hinweise auf die Immunogenität und die Dauer der Immunität möglicherweise nicht aussagekräftig für das Erreichen klinisch relevanter Endpunkte.

Möglicherweise keine Wirksamkeitsnachweis

Darüber hinaus sind unsere klinischen Studien der Phase 1/2 definitionsgemäß darauf ausgelegt, nur die Sicherheit und nicht die Wirksamkeit zu untersuchen. **Positive Ergebnisse aus diesen Phase 1/2 Studien garantieren nicht, dass wir in der Lage sein werden, in unserer Phase 2b/3 Studie die Wirksamkeit von BNT162 nachzuweisen.** Am 9. November 2020 gaben wir und Pfizer bekannt, dass BNT162b2 basierend auf der ersten vorläufigen Wirksamkeitsanalyse, die am 8. November 2020 von einem externen, unabhängigen Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) aus der klinischen Phase-3-

Studie durchgeführt wurde, einen Nachweis der Wirksamkeit gegen COVID-19 bei Teilnehmern ohne vorherigen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion erbracht hat. **Die endgültige Analyse aus dieser klinischen Studie ist jedoch nicht vollständig und könnte von der Zwischenanalyse abweichen, wenn zusätzliche Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten gesammelt werden.** Sollte es uns nicht gelingen, die Sicherheit oder letztendlich die ausreichende Wirksamkeit von BNT162 nachzuweisen, könnte dies die behördliche Zulassung von BNT162 verzögern oder verhindern, und es kann nicht garantiert werden, dass BNT162 zeitnah oder überhaupt zugelassen wird...

Selbst wenn die behördliche Zulassung für einen BNT162-Impfstoffkandidaten erteilt wird, kann die spätere Entdeckung von bisher unbekanntem Problemen im Zusammenhang mit BNT162 zu Einschränkungen, einschließlich der Rücknahme des Produkts vom Markt, führen und erhebliche Haftungen und Reputationsschäden nach sich ziehen.

Unbekannte Probleme bis hin zum Tod

Wie bei den meisten biologischen Produkten könnte die Anwendung unserer Produktkandidaten mit Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen verbunden sein, die in ihrem Schweregrad von geringfügigen Reaktionen bis hin zum Tod und in ihrer Häufigkeit von selten bis weit verbreitet variieren können. Das Potenzial für unerwünschte Ereignisse ist besonders akut in der Onkologie, wo Patienten möglicherweise eine fortgeschrittene Erkrankung haben, ein geschwächtes Immunsystem und andere Systeme aufweisen und zahlreiche andere Therapien erhalten. Unerwünschte Nebenwirkungen oder inakzeptable Toxizitäten, die durch unsere Produktkandidaten verursacht werden, könnten uns oder die Zulassungsbehörden veranlassen, klinische Studien zu unterbrechen, zu verzögern oder zu stoppen, und könnten zu einer restriktiveren Kennzeichnung oder zur Verzögerung oder Verweigerung der Zulassung durch die FDA, die EMA oder vergleichbare Zulassungsbehörden führen. Die Ergebnisse unserer Studien könnten einen hohen und inakzeptablen Schweregrad und eine hohe Prävalenz von Nebenwirkungen aufzeigen...

Die Überwachung der Sicherheit von Patienten, die unsere Produktkandidaten erhalten, ist eine Herausforderung, die sich negativ auf unsere Fähigkeit auswirken könnte, die behördliche Zulassung zu erhalten und unsere Produktkandidaten zu vermarkten.

Im Rahmen unserer laufenden und geplanten klinischen Studien haben wir Verträge mit akademischen medizinischen Zentren und Krankenhäusern abgeschlossen, die in der Bewertung und Behandlung von Toxizitäten, die während klinischer Studien auftreten, erfahren sind, und werden dies voraussichtlich auch weiterhin tun. Dennoch könnten diese Zentren und Krankenhäuser Schwierigkeiten bei der Beobachtung von Patienten und der

Behandlung von Toxizitäten haben, was aufgrund von Personalwechsel, Unerfahrenheit, Schichtwechsel, Hauspersonalabdeckung oder ähnlichen Problemen schwieriger sein könnte. **Dies könnte zu schwereren oder länger anhaltenden Toxizitäten oder sogar zum Tod von Patienten führen**, was dazu führen könnte, dass wir oder die FDA, EMA oder eine andere vergleichbare Aufsichtsbehörde eine oder mehrere unserer klinischen Studien verzögern, aussetzen oder beenden, was die Zulassung gefährden könnte. Wir gehen auch davon aus, dass die Zentren, die unsere Produktkandidaten, falls sie zugelassen werden, auf kommerzieller Basis verwenden, ähnliche Schwierigkeiten beim Umgang mit unerwünschten Ereignissen haben könnten. Medikamente, die in den Zentren zur Bewältigung der Nebenwirkungen unserer Produktkandidaten eingesetzt werden, könnten die Nebenwirkungen nicht ausreichend kontrollieren und sich nachteilig auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken. Der Einsatz dieser Medikamente könnte mit neuen Ärzten und Zentren, die unsere Produktkandidaten anwenden, zunehmen.

Unentdeckte Nebenwirkungen möglich

Selbst wenn wir einen unserer Produktkandidaten erfolgreich in und durch klinische Studien bringen, werden solche Studien wahrscheinlich nur eine begrenzte Anzahl von Probanden und eine begrenzte Dauer der Exposition gegenüber unseren Produktkandidaten umfassen. **Infolgedessen können wir nicht sicher sein, dass unerwünschte Wirkungen unserer Produktkandidaten nicht aufgedeckt werden, wenn eine wesentlich größere Anzahl von Patienten mit dem Produktkandidaten behandelt wird. Darüber hinaus sind die klinischen Studien möglicherweise nicht ausreichend, um die Wirkung und die Sicherheitsfolgen der Einnahme unserer Produktkandidaten über einen Zeitraum von mehreren Jahren zu bestimmen.**

Wenn einer unserer Produktkandidaten die Marktzulassung erhält und wir oder andere zu einem späteren Zeitpunkt unerwünschte Nebenwirkungen feststellen, die durch diese Produkte verursacht werden, könnte dies eine Reihe potenziell erheblicher negativer Folgen haben...

Darüber hinaus haben die FDA und andere Aufsichtsbehörden darauf hingewiesen, dass wir vor dem Beginn späterer klinischer Studien für unsere mRNA-basierten Produktkandidaten Assays skalieren und weiter verfeinern müssen, um die Wirksamkeit einer bestimmten Dosis dieser Produktkandidaten zu messen und vorherzusagen. Jede Verzögerung bei der Skalierung und Verfeinerung von Assays, die für die FDA oder andere Aufsichtsbehörden akzeptabel sind, könnte den Beginn zukünftiger klinischer Studien verzögern. Darüber hinaus könnten die FDA oder andere Aufsichtsbehörden mit unserem klinischen Studiendesign und unserer Interpretation der Daten für unsere klinischen Studien nicht einverstanden sein oder die

Anforderungen für die Zulassung ändern, selbst nachdem sie das Design für unsere klinischen Studien geprüft und kommentiert haben...

Die Ergebnisse früherer Studien und Versuche mit unseren Produktkandidaten sind möglicherweise nicht aussagekräftig für zukünftige Versuchsergebnisse.

Der Erfolg in präklinischen Studien und frühen klinischen Studien ist keine Garantie dafür, dass spätere klinische Studien erfolgreich sein werden. Eine Reihe von

Unternehmen in der Biotechnologie- und Pharmabranche haben in klinischen Studien erhebliche Rückschläge erlitten, selbst nach positiven Ergebnissen in früheren präklinischen Studien oder klinischen Studien. Diese Rückschläge wurden unter anderem durch präklinische Erkenntnisse verursacht, die während laufender klinischer Studien gewonnen wurden, sowie durch Sicherheits- oder Wirksamkeitsbeobachtungen, die in klinischen Studien gemacht wurden, einschließlich zuvor nicht gemeldeter unerwünschter Ereignisse. Ungeachtet möglicher vielversprechender Ergebnisse in früheren Studien und Versuchen können wir nicht sicher sein, dass wir keine ähnlichen Rückschläge erleiden werden. Selbst wenn unsere klinischen Studien abgeschlossen sind, könnten die Ergebnisse nicht ausreichen, um eine behördliche Zulassung für unsere Produktkandidaten zu erhalten. Darüber hinaus sind die Ergebnisse unserer präklinischen Studien möglicherweise nicht aussagekräftig für die Ergebnisse der klinischen Studien am Menschen. **Zum Beispiel können unsere**

tumorspezifischen Krebsimmuntherapie-Kandidaten und alle zukünftigen Produktkandidaten bei Patienten andere chemische, biologische und pharmakologische Eigenschaften aufweisen als in Laborstudien oder auf unvorhersehbare oder schädliche Weise mit menschlichen biologischen Systemen interagieren. Produktkandidaten in späteren Stadien der klinischen Studien könnten nicht die gewünschten pharmakologischen Eigenschaften oder Sicherheits- und Wirksamkeitsmerkmale aufweisen, obwohl sie präklinische Studien und erste klinische Studien durchlaufen haben. Selbst wenn wir in der Lage sind, klinische Studien zu initiieren und abzuschließen, könnten die Ergebnisse nicht ausreichen, um die behördliche Zulassung für unsere Produktkandidaten zu erhalten...

Die Herstellungsprozesse für unsere Produktkandidaten sind neu und komplex. Es gibt keine Immuntherapien, die bisher kommerzialisiert oder in einem solchen Maßstab hergestellt wurden. Aufgrund des neuartigen Charakters dieser Technologie und der begrenzten Erfahrung mit der Produktion in größerem Maßstab könnten wir auf Schwierigkeiten bei der Herstellung, der Produktfreigabe, der Haltbarkeit, den Tests, der Lagerung und dem Lieferkettenmanagement oder dem Versand stoßen. Diese Schwierigkeiten könnten auf eine Vielzahl von Gründen zurückzuführen sein, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Komplexität der Produktion von Chargen in größerem Maßstab, Ausfälle

von Anlagen, die Auswahl und Qualität von Rohstoffen und Hilfsstoffen, analytische Testverfahren und Produktinstabilität. In dem Bestreben, die Produkteigenschaften zu optimieren, haben wir in der Vergangenheit und könnten in der Zukunft Änderungen an unseren Produktkandidaten in Bezug auf deren Herstellungs- und Stabilitätsformulierung und -bedingungen vornehmen. Dies hat in der Vergangenheit dazu geführt und kann auch in Zukunft dazu führen, dass wir bei unzureichender Produktstabilität während der Lagerung und unzureichendem Nachschub Chargen für präklinische oder klinische Aktivitäten nachliefern müssen. Eine unzureichende Stabilität oder Haltbarkeit unserer Produktkandidaten könnte unsere Fähigkeit oder die unserer Kooperationspartner, die klinische Studie für diesen Produktkandidaten fortzusetzen, erheblich verzögern oder uns dazu zwingen, eine neue klinische Studie mit einem neu formulierten Medikamentenprodukt zu beginnen, da wir zusätzlichen präklinischen oder klinischen Nachschub herstellen müssen... Der Prozess zur Herstellung von mRNA-Produktkandidaten ist komplex und kann, wenn er nicht unter gut kontrollierten Bedingungen entwickelt und hergestellt wird, **die pharmakologische Aktivität nachteilig beeinflussen**. Darüber hinaus haben wir bisher keine Immuntherapien im kommerziellen Maßstab hergestellt. Wir könnten bei der Skalierung unseres Herstellungsprozesses auf Schwierigkeiten stoßen, was sich möglicherweise auf die klinische und kommerzielle Versorgung auswirken könnte. Darüber hinaus könnten wir bei individualisierten Therapien auf Probleme bei der zeitnahen und effizienten Herstellung von Produkten stoßen, da solche Therapien auf Abruf hergestellt werden müssen, was sich möglicherweise auf die klinische und kommerzielle Versorgung auswirken könnte. Umfangreiche Zitate und Textauszüge finden sich bei www.corodok.de [Der BioNTech Quartalsbericht findet sich hier.](#)